

ÉCOLE DOCTORALE, Santé, Sciences et Technologies
Équipe EA 4244 – Laboratoire de Physicochimie des Matériaux
et des Biomolécules (PCMB).

THÈSE

présentée par :

Melle Zineb BAHLAOUAN

soutenue le : **04 Juillet 2011**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université François - Rabelais**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Réactivité cupro-catalysée des systèmes
mono, di et triodés porteurs d'une fonction
acide carboxylique ou dérivée.**

**Applications à la synthèse de nouveaux
hétérocycles**

THÈSE dirigée par :

M. ABARBRI Mohamed

Professeur, Université François – Rabelais, Tours

RAPPORTEURS :

M. PARRAIN Jean-Luc

Directeur de Recherche CNRS, Aix-Marseille III

Mme GILLAIZEAU Isabelle

Professeur, Université d'Orléans

JURY :

Mme GILLAIZEAU Isabelle

Professeur, Université d'Orléans

M. PARRAIN Jean-Luc

Directeur de Recherche CNRS, Aix-Marseille III

M GUEIFFIER Alain

Professeur, Université François – Rabelais, Tours

M. KRAUSZ Pierre

Professeur, Université de Limoges

M. THIBONNET Jérôme

Professeur, Université François-Rabelais, Tours

M. ABARBRI Mohamed

Professeur, Université François – Rabelais, Tours

INVITE :

M. DUCHENE Alain

Professeur, Université François-Rabelais, Tours

À mes parents

À mon mari

À tous ceux qui me sont chers

Remerciements

La première personne que je tiens à remercier est Monsieur Abarbri Mohamed, mon directeur de thèse, qui a su me donner la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un œil critique et avisé. De plus, je lui suis très reconnaissante pour la disponibilité, l'aide et la gentillesse qu'il m'a apportées durant ces trois années, Je le remercie également pour son aide inestimable lors de la rédaction de mon manuscrit de thèse.

Je voudrais adresser mes remerciements et ma sincère gratitude aux membres de mon jury président, rapporteurs, examinateurs et invités : Je remercie vivement Madame GILLAIZEAU Isabelle et Monsieur PARRAIN Jean-Luc, d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse. Je remercie également Messieurs KRAUSZ Pierre et GUEIFFIER Alain pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de participer au jury de ma thèse. Je tiens à remercier aussi Monsieur Duchêne Alain d'avoir accepté de participer à ce jury.

Je voudrais en particulier remercier Monsieur Thibonnet Jérôme, Professeur à l'Université François-Rabelais de Tours pour sa grande disponibilité, sa gentillesse et les très nombreux conseils.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble des membres de l'équipe : Jean-Claude Kizirian, Elsa Anselmi, Ivan Carcenac, Julien Petrignet et Vincent Guilloteau avec qui j'ai pu agréablement travailler et échanger pendant ce doctorat.

J'exprime ma reconnaissance et ma sympathie à mes collègues de laboratoire, pour leur aide, leur gentillesse et tous les bons moments passés et en particulier Messieurs Samuel Inack et Elmostafa Elhilali.

Je remercie également Monsieur Frédéric MONTIGNY pour la réalisation des spectres de masse.

Je voudrais enfin remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail. Mes profonds remerciements vont à mes parents qui m'ont toujours soutenue et encouragée. notamment grâce à leur investissement pécuniaire dans cette étude.

Résumé

Les hétérocycles oxygénés, azotés et soufrés sont des motifs présents dans de nombreux produits naturels possédant des activités biologiques intéressantes. Plusieurs publications décrivant la synthèse de ces hétérocycles en particulier oxygénés et azotés reposent sur l'utilisation des métaux de transition en tant que catalyseur.

Dans notre cas, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse cupro-catalysée des pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-ones selon une réaction tandem impliquant un couplage et une hétérocyclisation, à partir des dérivés de l'acide 3-iodo-, 3,6- ou (3,8) diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique et d'alcyne vrais en présence de sels de cuivre (I) dans le DMF. Les réactions développées ne nécessitent aucune utilisation de métaux de transition plus coûteux comme les complexes au palladium par exemple.

L'extension de cette méthodologie à l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque a permis de synthétiser régiosélectivement de nouvelles isocoumarines substituées en position trois, cinq et sept. La réactivité régiosélective des atomes d'iode en position cinq et sept a été mise en évidence par des réactions de couplage palladié et de substitution nucléophile en utilisant des amines, permettant ainsi d'élargir facilement la synthèse de nouvelles isocoumarines.

La réactivité des dérivés du 2-iodobenzènesulfonamide a été mise en évidence dans deux approches différentes :

- La réalisation d'aminations directes en utilisant des amines aliphatiques en présence d'une quantité catalytique des sels de cuivre (I) ce qui nous a permis d'accéder à une grande variété de dérivés du 2-aminobenzènesulfonamide dont le potentiel synthétique n'a pas été évalué.
- L'utilisation d'allényltributylétains en présence de complexes au palladium et permet dans le cas du 2-iodobenzènesulfonamide d'accéder à de nouvelles structures 1,1-dioxyde-benzothiazin-1-ones diversement substituées après une séquence couplage de type Stille et hétérocyclisation. Cette stratégie totalement régiosélective a été étendue aux cas des dérivés d'acide 3-iodo-indole-2-carboxylique et a permis la synthèse de nouveaux Pyranoindole et β -Carbolinone avec des rendements corrects.

Le potentiel synthétique des composés obtenu lors de ce travail n'a pas été totalement exploité. Des travaux supplémentaires sont développés au laboratoire pour élucider les mécanismes de ces réactions et pour mieux évaluer le potentiel des produits obtenus.

Mots-clés :

Cuivre (I) - Allényltributylétains - Réaction tandem - Couplage - Hétérocyclisation - Imidazo[1,2-*a*]pyridinones - Isocoumarines - Régiosélectivité - Stéréosélectivité - Catalyse palladiée - Sulfonamides - pyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one - 1,1-dioxyde-benzothiazin-3-ones.

Abstract

Heterocycles of oxygen, nitrogen and sulfur are patterns found in many natural products possessing interesting biological activities. Several researchers describe the synthesis of oxygen and nitrogen based heterocycles using transition metals as catalyst. In the present study, we focused initially on the copper-catalyzed synthesis of pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-ones by a tandem coupling-heterocyclisation reaction from derivatives of 3-iodo-, 3,6- or (3,8) diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylic acid and terminal alkynes in the presence of copper (I) salts as catalyst in DMF. This procedure does not require the use of any expensive transition metal complexes like palladium and supplement any additives.

The extension of this methodology to 2,3,5-triiodobenzoic acid allowed the regioselective synthesis of new isocoumarins substituted in positions 3, 5 and 7. Regioselective reactivity of iodine atoms in position 5 and 7 has been studied by palladium coupling reactions and nucleophilic substitution to broad its synthesis to a wide variety of new substituted isocoumarins.

The reactivity of 2-iodobenzensulfonamide derivatives was demonstrated using two different approaches. The first approach is to perform direct amination with aliphatic amines in the presence of a catalytic amount of copper (I) salts, which provides access to a wide variety of 2-aminobenzensulfonamide derivatives. The synthetic potential of these products has not been evaluated. The second approach involves the use of allenyltributyltin in the presence of palladium complexes to promote a new access of benzothiazin-3-one-1,1-dioxide products. This sequence involves the coupling Stille reaction followed by heterocyclisation reaction. This strategy is completely regioselective and can be extended to 3-iodo-indole-2-carboxylic acid derivatives, which provides new pyranoindoles and β -Carbolinones compounds with good yields.

Nevertheless, the synthetic potential of compounds described during this work has not been fully evaluated. Further work will be developed in our laboratory in order to elucidate the mechanisms of these reactions and evaluate their synthetic potentials.

Keywords :

Copper (I) catalyst - Tandem reaction - Imidazo[1,2-*a*]pyridinones - Regioselectivity - Stereoselectivity - Isocoumarins - Allenyltributyltin - Sulfonamides - *N*-Arylation - Pyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one - Benzothiazin-3-one-1,1-dioxide.

Table des matières

.....	3
Résumé.....	4
Abstract.....	5
Table des matières.....	6
Introduction.....	12
Première partie Rappel sur les réactions de couplage catalysées par les sels de cuivre	15
I. Utilisation des sels du cuivre dans la formation de liaison Carbone-hétéroatome	18
I. 1. Formation de liaisons C-N, C-O et C-S.....	18
I. 1.1. Formation de liaisons C-N.....	18
I. 1. 2. Formation de liaisons C-O : Synthèse de diaryléthers.....	21
I. 1. 3. Formation de liaisons C-S : Synthèse de thioéthers.	23
II. Le cuivre en synthèse hétérocyclique.....	25
II. 1. Synthèse de furanes et de pyrroles substitués.	25
II. 1. 1. Synthèse de furanes	25
II. 1. 2. Synthèse des pyrroles.	26
II. 1. 2. Synthèse des benzothiazoles	28
II. 1. 3. Synthèse d'indoles.....	30
II. 1. 4. Synthèse de benzimidazoles et de triazoles.....	32
II. 1. 5. Synthèse des phosphaisocoumarines et des 4-allylphosphaisocoumarines.....	35
Conclusion	Erreur ! Signet non défini.
Deuxième partie Synthèse et réactivité cupro-catalysée des acides 3-iodo-, 3,6- ou 3,8-diiidoimidazo(1,2- <i>a</i>)pyridine-2-carboxyliques	37
I. Rappels bibliographiques sur la synthèse et la réactivité du noyau imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine.	40
I. 1. Synthèse du noyau imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine.....	40
I. 1. 1. Réaction de la 2-aminopyridine avec des composés carbonyles α -halogéné.....	40
I. 1. 2. Cyclisation intramoléculaire.....	41
I. 1. 3. Synthèse d'imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridines en présence de métaux.	42
I.1.4. Synthèse du noyau imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine à partir d'imidazoles.....	44
I. 2. Réactivité du noyau imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine	44
I. 2. 1. Réactivité des imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridines dans les conditions de couplage palladié.....	45
II : Nos résultats.	49
II. 1. Synthèse de l'acide 3-iodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylique 3	51

II. 2. Réactivité de l'acide 3-iodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylique : Synthèse de pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-1-one	51
II. 2. 1. Etude des paramètres de la réaction du couplage.....	51
II. 2. 2. Discussion et résultats.....	54
Conclusion	57
III. Synthèse et Réactivité Cupro-catalysée des acide 3,6- ou 3,8-diiodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxyliques.	58
III. 1. Synthèse de l'acide 3,6- ou 3,8-diiodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylique.....	58
III. 2. Réactivité cupro-catalysée de l'acide 3,6-diiodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylique .	59
III. 3. Réactivité Cupro-catalysée de l'acide 3,8-diiodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylique..	63
Troisième partie Réactivité régiosélective de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque : Synthèse d'isocoumarines	66
Introduction :	67
I. Rappels bibliographiques sur la synthèse d'isocoumarines.....	69
I. 1. Synthèse d'isocoumarines à partir des dérivés d'acide benzoïque porteurs d'une structure alcynyl en position adjacente.	69
I. 2. Synthèse d'isocoumarines par ouverture d'hétérocycles.....	71
I. 3. Synthèse d'isocoumarines par hydratation d'alcynes.....	72
I. 4. Acquis du laboratoire.....	73
II. Nos résultats	75
II. 1. Réactivité du premier atome d'iode de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque	75
Conclusion	79
II. 2. Réactivité régiosélective de 5,7-diiodoisocoumarine.....	80
II. 2. 1. Réactivité du 3-phényl-5,7-diiodoisocoumarine.....	80
II. 3. Réactivité de l'acide 2,3,5 triiodobenzoïque en présence d'une amine comme nucléophile et des sels de cuivre (I).....	85
Conclusion :	89
Quatrième partie Synthèse et réactivité cupro-catalysée de dérivés de 2-iodobenzènesulfonamides	90
Introduction.....	91
I. Rappels bibliographiques sur les réactions d'amination	93
I. 1. Réaction de Buchwald–Hartwig.....	93
II. Nos résultats.....	97
II. 1. Synthèse des dérivés 2-iodobenzènesulfonamide.....	97
II. 2. Réactivité cupro-catalysée des dérivés du 2-iodobenzènesulfonamides.....	99
II. 2. 1. Amination des dérivés du 2-iodobenzènesulfonamides.....	99

Conclusion	106
III. Nouvelle voie d'accès totalement régiosélective aux dérivés 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazine <i>via</i> une séquence couplage/hétérocyclisation.	107
III. 1. Rappels bibliographiques sur la synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines	108
III. 1. 1. Synthèse des benzothiazines à partir des saccharines	108
I. 1. 2. Synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines à partir des dérivés de benzènesulfonamide	110
Conclusion :	112
III. 2. Synthèse des 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines	113
III. 2. 1 Synthèse des allényltributylétains	114
III. 2. 2. Synthèse des dérivés du 2-iodobenzènesulfonamides	114
III. 2. 3. Synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines	114
IV. Synthèse et réactivité de dérivés d'indoles	117
IV.1. Synthèse de l'acide 3-iodo- <i>1H</i> -indole carboxylique.	118
VI. 2. Synthèse du <i>N</i> ,1-dibenzyl-3-iodo-indole-2(<i>1H</i>)-carboxamide	119
IV. 3. Réactivité des indoles 113 et 114 : Synthèse du 9-benzyl-3-alkylpyrano[3,4- <i>b</i>]indole-1(<i>9H</i>)-one et du 2,9-dibenzyl-3-alkylpyrano[3,4- <i>b</i>]indole-1(<i>9H</i>)-one.	120
Conclusion	121
Conclusion Générale	123
Cinquième partie Partie expérimentale	125
Partie I : Technique générale et préparation des matières premières	126
I. Techniques générales utilisées	126
I. 1. Spectrométrie	126
I. 2. Chromatographie	127
I. 3. Solvants	127
I. 4. Montage expérimental	128
I. 5. Purification du cuivre	128
II. PREPARATION DES MATIERES PREMIERES	129
II. 1. Matières premières organiques	129
II. 1. 1. Préparation des alcynes vrais	129
II. 1.2. Synthèse des bromures propargyliques	131
II. 2. Matières premières organométalliques	132
II. 2. 1. Tributylstannylallène par la méthode de Tanaka	132
Partie II : Synthèse et réactivité cupro-catalysée des acides 3-iodo, 3,6-diiodo et 3,8-diiodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxyliques	134

I. Synthèse et réactivité de l'acide 3-iodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylique	134
I.1. Synthèse d'éthyl imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylate	134
I.1.2. Synthèse d'éthyl 3-iodo-imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylate	135
I. 2. Préparation des 1 <i>H</i> -pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-1-ones.	137
I. 2.1. Mode opératoire général.....	137
I.2. 2.Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus.....	137
II : Synthèse et réactivité cupro-catalysée des acide 3,6- ou 3,8-diiodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxyliques.	144
II. 1. Synthèse des acide 3,6- ou 3,8-diiodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxyliques.....	144
II. 1. 1. Synthèse du 3 ou 5-iodo-2-aminopyridine	144
II. 1. 2. Synthèse de 6-iodo-8-méthylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et 8-iodo-6-méthylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylate d'éthyle '	146
II. 2.3. Synthèse des 3,6 ou 3,8-diiodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxylate.....	147
II.1.4. Synthèse des acide 3,6 ou 3,8-diiodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxyliques.....	149
II. 2. Synthèse de 6-alcynylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridinones.	150
II. 2. 1. Mode opératoire général.....	150
II. 2. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus.	150
II. 3 Synthèse de 8-alcynylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridinones	157
II. 3. 1. Mode opératoire général.....	157
II. 3-2.Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus.....	157
Partie III :Réactivité régiosélective de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque	160
I. 1. Réactivité du premier atome d'iode de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque : Synthèse des 5,7-diiodoisocoumarines substituées en position 3.	160
I.1. 1. Mode opératoire général.....	160
1. 1. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus	161
I. 2. Réactivité régiosélective de 5,7-diiodoisocoumarine.....	168
I. 2. 1. Réactivité du 3-phényl-5,7-diiodoisocoumarine	168
I. 2. 2. Réactions de double substitution : Synthèse des 5,7-bis-alcynyl-3-phénylisocoumarine	171
I. 3. Réactivité de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque en présence d'une amine comme nucléophile et des sels de cuivre (I) : Synthèse de 3-alkyl-5-alkylamino-7-iodoisocoumarines	178
I. 3. 1. mode opératoire général	178
I. 3. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus.....	178
Partie IV : Synthèse et réactivité cupro-catalysée des dérivés du 2-iodobenzènesulfonamide	184
I. 1. Synthèse des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamide.....	184

I. 1. 1. Synthèse de l'acide 2-iodobenzène ou 2-iodonaphtalène sulfonique.....	184
I. 1. 2. Préparation des <i>N</i> -alkylbenzènesulfonamides	185
I. 1. 3. Mode opératoire général pour la préparation des <i>N</i> -alkyl-2-iodobenzène sulfonamides.	188
1. 2. Amination des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamides.....	192
1. 2. 1. Mode opératoire général.	192
1.2. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus	193
II. Nouvelle voie d'accès totalement régiosélective aux dérivés 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines <i>via</i> une séquence couplage/hétérocyclisation.	206
II. 1. Synthèse des dérivés 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines	206
II. 1. 1. Mode opératoire général.....	206
II. 1. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus	207
III. Synthèse et réactivité de l'acide-3-iodo- <i>1H</i> -indole-2-carboxylique.....	210
III. 1. Synthèse de dérivés indoliques	210
III. 1. 1. Synthèse du 3-iodo- <i>1H</i> -indole-2-carboxylate d'éthyle.....	210
III. 1. 2. Synthèse du 1-benzyl-3-iodo- <i>1H</i> -indole-2-carboxylate d'éthyle	211
II. 1. 4. Synthèse du <i>N</i> ,1-dibenzyl-3-iodo-indole-2(<i>1H</i>)-carboxamide.....	213
II. 2. Cyclisation des dérivés de l'indole.....	214
II. 2. 1. Mode opératoire general.....	214
Annexes.....	Erreur ! Signet non défini.

ABREVIATIONS

AIBN : Azobisisobutyronitrile

ACN : Acétonitrile

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle

CDI : Carbonyldiimidazole

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DCM : Dichlorométhane

DMD : Diméthylodioxyrane

DPPF : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

DME : 1,2-diméthoxyéthane

Et₂O : Ether diéthylique

P.F : Point de fusion

ICl : Chlorure d'iode

éq.: Equivalent

LDA : Diisopropylamidure de lithium

MW : Micro.Onde

NaHMDS : Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium

NIS : *N*-Iodosuccinimide

Rdt : Rendement

THF : Tétrahydrofurane

ta.: Température ambiante

TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine

TBAB : Tétra-*n*-butylammonium bromide

TPAB : Tétra-*n*-propylammonium bromide

Introduction

Les composés hétérocycliques dont l'hétéroatome est un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre sont très présents dans le squelette de nombreuses molécules naturelles. Ces hétérocycles comme les vitamines B₁₂ et E ou les bases pyrimidiques et puriques de l'ADN, jouent un rôle vital dans le métabolisme cellulaire. Certains présentent aussi des intérêts divers pour les industries pharmaceutiques, cosmétiques et agricoles.

Il existe dans la littérature de nombreuses méthodes permettant les réactions d'hétérocyclisations intramoléculaires. Les plus significatives s'effectuent à l'aide de métaux de transition comme catalyseurs. Les problèmes de régio- et stéréosélectivité de ces réactions d'hétérocyclisations intramoléculaires sont les difficultés majeures et représentent un grand challenge pour les chimistes organiciens^{1,2}

Dans le but de synthétiser des hétérocycles oxygénés insaturés selon une double séquence couplage/cyclisation, notre laboratoire a développé récemment une réactivité cupro-catalysée des acides β -iodés α,β -insaturés en utilisant des sels du cuivre (I). Cette méthode simple et douce ne nécessite aucune utilisation de catalyseurs onéreux tels que les complexes au palladium ou d'additifs.

Afin de généraliser notre méthode et de permettre la synthèse de nouveaux hétérocycles originaux susceptibles de présenter des activités intéressantes, nous avons choisi d'élargir le champ d'application de cette stratégie en développant la réactivité des dérivés d'acide mono, di et tri-iodés benzoïque. Ce travail est présenté ainsi :

-La première partie est consacrée à des rappels bibliographiques afin de montrer l'importance de la chimie du cuivre, notamment son utilisation en synthèse organique, et plus particulièrement en tant que réactif ou catalyseur principal dans la formation de liaisons carbone-hétéroatome.

-Dans une seconde partie, nous allons aborder la synthèse cupro-catalysée d'une variété de pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-ones, en étudiant la réactivité des dérivés d'acides mono et diiodés imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxyliques *vis-à-vis* d'alcynes vrais.

-Dans une troisième partie, est évoqué notre travail à la synthèse régiosélective d'isocoumarines à partir de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque. L'objectif étant d'effectuer la substitution successive des trois atomes d'iode et d'élaborer de nouvelles structures.

-La quatrième partie s'intéresse à la synthèse de dérivés du 2-aminobenzènesulfonamides par une amination directe des dérivés du 2-iodobenzènesulfonamide en utilisant l'iodure de cuivre (I)

¹ Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc. Commun.* **1976**, 734.

² Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron*. **1990**, 46, 3321.

comme catalyseur. Ces dérivés de 2-iodobenzènesulfonamide sont aussi utilisés pour la synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines par couplage palladié avec les allényltributylétains selon une séquence impliquant un couplage de type Stille suivi d'une hétérocyclisation. La réaction est étendue aux dérivés d'acide 3-iodoindole-2-carboxylique pour obtenir de nouveaux Pyranoindole et β -Carbolinone.

Première partie

Rappel sur les réactions de couplage catalysées
par les sels de cuivre

Préambule

Dans cette partie nous allons nous attacher à présenter la chimie du cuivre, notamment son utilisation en synthèse organique. Vu le nombre très important de publications qui traitent de la chimie de cuivre, limitons nous à l'utilisation des sels du cuivre en tant que catalyseur en chimie organique. Par la suite, nous allons commenter les résultats obtenus et la description des différentes méthodes mises au point.



Figure 1 : Cuivre Natif



Figure 2 : Poudre de cuivre

"Le cuivre est un métal rouge, un peu rosé lorsqu'il est bien pur et privé de toute trace d'oxyde..." (...) *"Le cuivre n'est pas l'un des métaux les plus altérables. Toutefois, de nombreux réactifs l'attaquent assez facilement."* Tels sont les mots qu'utilise P. Pascal pour commencer les descriptions des propriétés physiques et chimiques du cuivre dans son nouveau traité de chimie minérale³.

Le cuivre est un des premiers métaux utilisés par l'homme pour fabriquer, entre autres, des armes et des outils. Les domaines d'utilisation du cuivre métallique sont très étendus et sont liés à ses propriétés mécaniques et électriques. Les sels de cuivre sont utilisés dans l'industrie textile, les tanneries, l'industrie photographique, les traitements de surface, la céramique, les insecticides mais aussi comme catalyseur de réactions chimiques.

D'un point de vue chimique, l'élément présente quatre degrés d'oxydations usuels. Le cuivre moléculaire (natif) Cu (0) et les ions Cu (I) et Cu (II) sont communs alors que l'existence de l'ion Cu (III) n'a été démontrée que dans des intermédiaires réactionnels⁴.

Cu (0) : Ar 4s¹ 3d¹⁰, Cu (I) : Ar 3d¹⁰, Cu (II) : Ar 3d⁹, Cu (III) : Ar 3d⁸.

³ P. Pascal, *Nouveau Traité de Chimie Minérale, tome II*, Ed. Masson et Cie, **1957**, 162.

⁴ (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6019. (b) Alexakis, A.; Berlan, J.; Besace, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1047. (c) Alexakis, A.; Sedrani, R.; Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 345.

Au cours de ces dernières décennies, nous avons pu remarquer un intérêt croissant de l'utilisation des catalyseurs solides capables de promouvoir des réactions organiques. Le degré de pureté des produits obtenus, la simplicité des conditions opératoires ainsi que la régénération des catalyseurs sont les principales raisons de ce choix. Ceci justifie la grande importance que portent les chercheurs et les industriels au développement des catalyseurs solides.

Les sels de métaux comme le fer, l'argent, le palladium, l'or...etc. sont à nos jours, de plus en plus utilisés en synthèse organique. Le cuivre d'une manière particulière a largement prouvé son efficacité dans les réactions de couplage permettant la formation de liaisons carbone-carbone, en tant par exemple que co-catalyseur dans la réaction de Sonogashira⁵. Néanmoins, de nombreuses synthèses sont décrites dans la littérature en présence uniquement de réactifs au cuivre à divers degrés d'oxydation permettant la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.

En présence d'une quantité importante de publications qui s'intéressent à l'utilisation du cuivre dans la formation de liaisons carbone-carbone⁶, nous avons choisi dans cette partie, de nous limiter uniquement à l'utilisation du cuivre en tant que réactif ou catalyseur principal dans la formation de liaisons carbone-hétéroatome et à son utilisation en synthèse hétérocyclique.

⁵ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) Liang, Y.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 379. (c) Lemay, A. B.; Vulic, K. S.; Ogilvie, W. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3615. (d) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.

⁶ (a) Eglinton, G.; Galbraith, A. R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 889. (b) Piers, E.; Chong, J. M.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4905. (c) Piers, E.; Chong, J. M.; Keay, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6265. (d) Piers, E.; Mceachern, E. J.; Romero, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1173. (e) Piers, E.; Yee, J. G. K.; Gladstone, P. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 481. (f) Gibtner, T.; Hampel, F.; Gisselbrecht, J.-P.; Hirsch, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 408. (g) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. (h) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Gayathri, K. U.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6493. (i) Vizer, S. A.; Yerzhanov, K. B.; Dembitsky, V. M. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 66. (j) Zhang, L.; Malinakova, H. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1484. (k) Lopez-Alberca, M. P.; Mancheno, M. J.; Fernandez, I.; Gomez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 365. (l) Beveridge, R. E.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1906.

I. Utilisation des sels du cuivre dans la formation de liaison Carbone-hétéroatome

I. 1. Formation de liaisons C-N, C-O et C-S.

Les réactions d'arylation de nucléophiles catalysées au cuivre ont suscité beaucoup d'intérêt au cours de la dernière décennie⁷. Ces réactions s'apparentent à la synthèse d'éther biarylique d'Ullmann. Cette transformation diffère de la synthèse originale par l'emploi d'un nucléophile (ex : phénol) à la place d'un équivalent d'halogénure. Cette réaction est d'une importance considérable car elle permet la création de liaisons C-N, C-O et C-S (Figure 3).

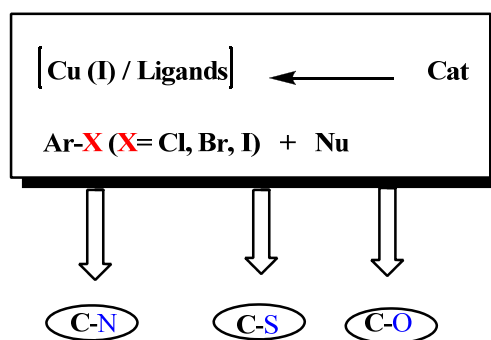


Figure 3

I. 1.1. Formation de liaisons C-N

a) Synthèse des arylamines et des arylamides.

Les développements de la réaction d'Ullmann ont permis d'avoir un accès aux arylamines en présence d'un excès de cuivre métallique ou d'alliages de cuivre. L'une des premières modifications de la synthèse originale est l'utilisation d'amine ou d'amide. Ces transformations sont connues sous le nom de réaction de Goldberg⁸ (Schéma 1).

⁷ (a) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6954. (b) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3096.

⁸ (a) Goldberg, I. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691. (b) Goldberg, I. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1907**, 40, 4541. (c) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727. (d) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421. (e) Kang, S.-K.; Kim, D.-H.; Park, J.-N. *Synlett* **2002**, 2002, 0427.

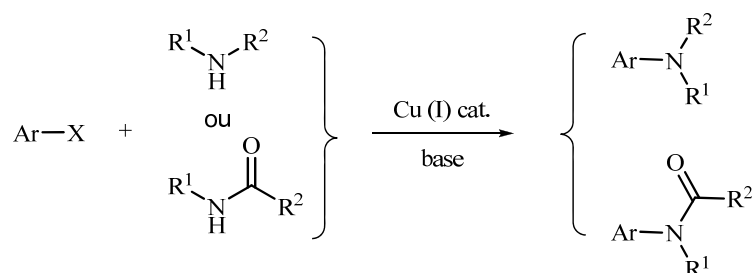


Schéma 1

Ces réactions sont en majorité décrites en présence d'halogénures ou d'oxyde de cuivre (I), mais nécessitent presque toujours l'utilisation d'un ligand⁹ mono ou bidentate.

Elles ont lieu dans divers solvants organiques protiques ou aprotiques comme le montrent les travaux de Buchward (Schéma 2)¹⁰ et Zhang (Schéma 3)¹¹. Ces réactions se produisent dans le dioxane, le DMF ou le DMSO.

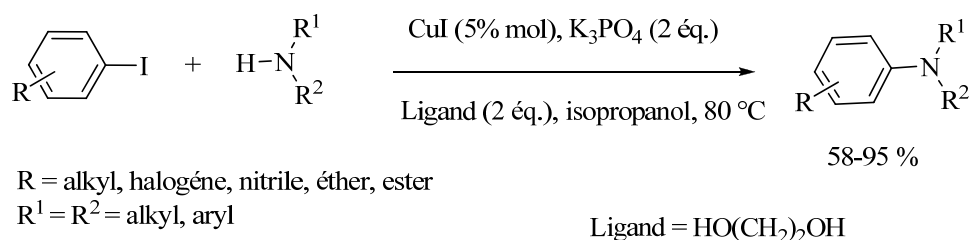


Schéma 2

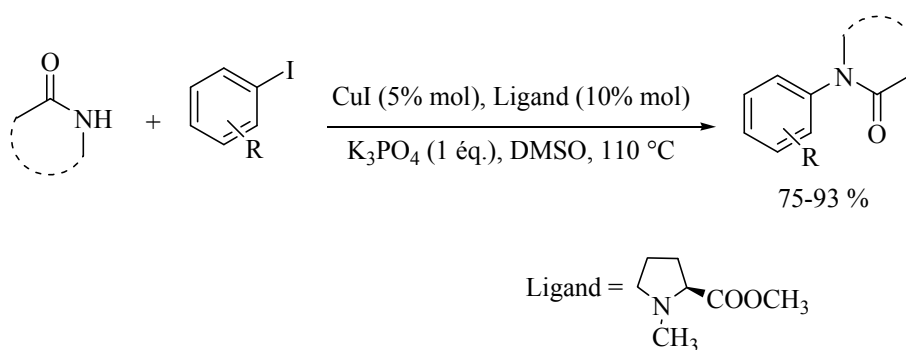


Schéma 3

Récemment Yong¹² a montré qu'il est possible de se servir de milieu aqueux en présence de TPAB comme ligand pour réaliser avec succès des synthèses d'arylamides. (Schéma 4)

⁹ (a) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 793. (b) Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12459. (c) Ma, D.; Cai, Q.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2453. (d) Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5164. (e) Lu, Z.; Twieg, R. J.; Huang, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6289. (f) Lu, Z.; Twieg, R. J. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 903. (g) Zhang, Z.; Mao, J.; Zhu, D.; Wu, F.; Chen, H.; Wan, B. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 4435. (h) Xu, L.; Zhu, D.; Wu, F.; Wang, R.; Wan, B. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6553.

¹⁰ (a) Kiyomori, A.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657. (b) Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 581.

¹¹ Wang, C.; Liu, L.; Wang, W.; Ma, D.-S.; Zhang, H. *Molecules* **2010**, 15, 1154.

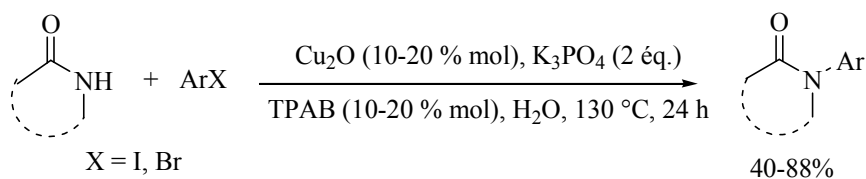


Schéma 4

Bien que la plupart des publications montrent que ces transformations nécessitent des températures relativement élevées (80 à 130 °C). Il est possible d'effectuer ce type de synthèse à température ambiante. Buchwald a notamment effectué des synthèses d'arylamines monosubstituées à température ambiante en couplant des amines primaires à des halogénures d'aryle en présence d'une dicétone comme ligand (Schéma 5)¹³.

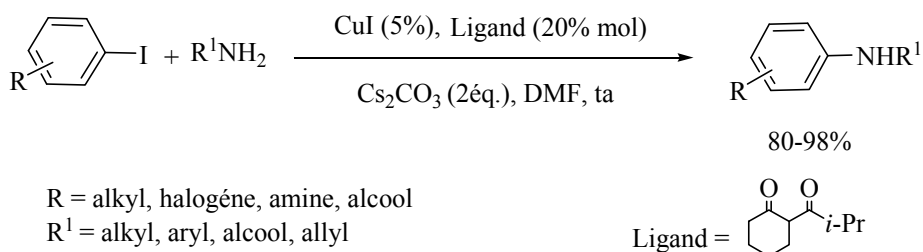


Schéma 5

¹² Yong, F-F. ; Teo, Y-C. ; Chua, G-L. ; Lim, G-S. ; L, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1169.

¹³ Shafir, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8742.

I. 1. 2. Formation de liaisons C-O : Synthèse de diaryléthers.

Les diaryléthers sont des molécules biologiquement actives que l'on retrouve dans plusieurs produits naturels¹⁴ ainsi que dans des monomères pour la synthèse des polymères¹⁵. Le motif diaryléther est présent dans divers produits pharmaceutiques importants possédant une activité antibiotique, comme la Vancomycine¹⁶, la Teicoplanine¹⁷, les antiviraux peptides K-13¹⁸ et le Bouvardin¹⁹. Zhong et al²⁰ ont développé une synthèse efficace de diaryléther avec des rendements modérés à bons, en utilisant des phénols et des halogénures d'aryle substitués. Le catalyseur peut être recyclé au moins cinq fois sans perte d'activité (Schéma 6).

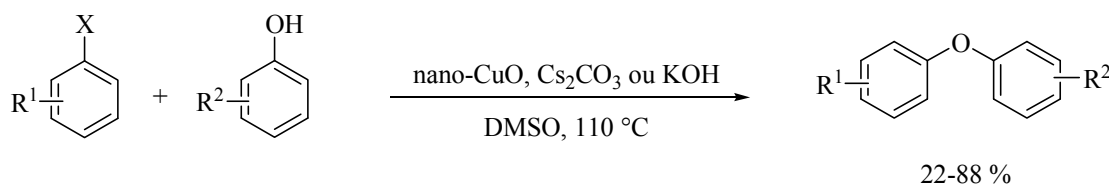


Schéma 6

Très récemment, Sperotto et al²¹ ont testé une variété de complexe d'arylthiolate de cuivre (CuSAr) dans la réaction d'arylation de phénols avec des bromures d'aryle. Cette réaction a montré que l'utilisation de 2-[(diméthylamino)méthyl]benzénethiolate de cuivre comme catalyseur est nécessaire pour augmenter le rendement de la réaction (Schéma 7).

¹⁴ (a) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096. (b) Zhu, J. *Synlett.* **1997**, 133-144.

¹⁵ Theil, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2345.

¹⁶ (a) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10451. (b) Evans, D. A.; Wood, M. R.; Trostter, B.W.; Richardson, T. I.; Barrow, J. C.; Katz, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700. (c) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Watson, P. S.; Wood, M. R.; Richardson, T. I.; Trostter, B.W.; Katz, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704. (d) Nicolaou, K. C.; Takayanagi, M.; Jain, N. F.; Natarajan, S.; Koumbis, A. E.; Bando, T.; Ramanjulu, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717. (e) Boger, D. L.; Miyazaki, S.; Kim, S. H.; Wu, J. H.; Loiseleur, O.; Castle, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226.

¹⁷ (a) Evans, D. A.; Katz, J. L.; Peterson, G. S.; Hintermann, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12411. (b) Boger, D. L.; Kim, S. H.; Miyazaki, S.; Strittmatter, H.; Wang, J.-H.; Mori, Y.; Rogel, O.; Castle, S. L.; McAtee, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7416. (c) Boger, D. L.; Kim, S. H.; Mori, Y.; Wang, J.-H.; Rogel, O.; Castle, S. L.; McAtee, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1862.

¹⁸ (a) Janetka, J.W.; Rich, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6488. (b) Rao, A. V. R.; Chakraborty, T. K.; Reddy, K. L.; Rao, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4799. (c) Bigot, A.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4573.

¹⁹ (a) Hitotsuyanagi, Y.; Ishikawa, H.; Naito, S.; Takeya, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5901. (b) Boger, D. L.; Patane, M. A.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8544.

²⁰ Zhang, J.-T.; Zhang, Z.-H.; Wang, Y.; Zheng, X.-Q.; Wang, Z.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *30*, 5112.

²¹ Sperotto, E.; Van Klink, G.-P.A.; De Vries, J.-G.; Kotten, G.-V. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 9009.

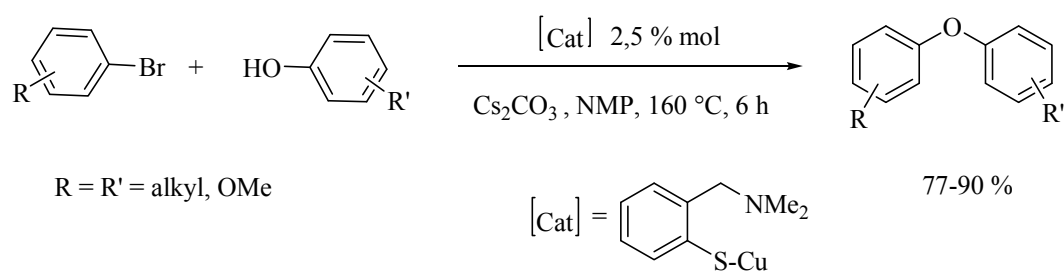


Schéma 7

Plusieurs modifications ont été apportées à la réaction d'Ullmann²² en terme de source de cuivre, du solvant, de choix de base et d'addition d'additif (ligands....) pour améliorer les transformations réactionnelles. Récemment, de nouvelles approches ont été développées aussi en présence de cuivre dans le cas des organobismuths²³, des organotrifluoroborates²⁴, des acides boroniques²⁵ et des organostannanes²⁶. La transmétallation de motif stannique en utilisant les sels du cuivre conduit à la formation de liaisons carbone-oxygène et permet ainsi la synthèse des éthers biaryliques²⁷ (Schéma 8).

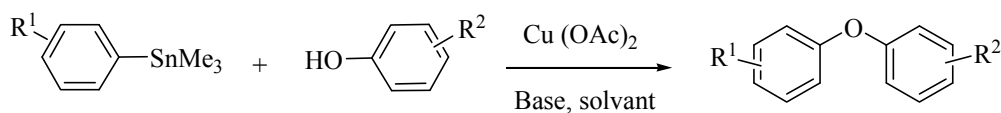


Schéma 8

La synthèse des éthers biaryliques a aussi été développée en utilisant des acides boroniques et des phénols en présence d'une quantité catalytique ou stœchiométrique de cuivre (II) (Schéma 9).²⁸

²² Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 853.

²³ (a) Lindley, J. *Tetrahedron*. **1984**, 40, 1433. (b) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5400. (c) Frlan, R.; Kikelj, D. *Synthesis*. **2006**, 14, 2271. (d) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428. (e) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.

²⁴ Vakalopoulos, A.; Kavazoudi, X.; Schoof, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8607.

²⁵ (a) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1381. (b) Mitchell, T. A.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18057.

²⁶ (a) David, S.; Thieffry, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5063. (b) Finet, J.-P.; Fedorov, A. Y.; Combes, S.; Boyer, G. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 597.

²⁷ Vakalopoulos, A.; Kavazoudi, X.; Schoof, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8607.

²⁸ (a) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937. (b) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941. (c) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Averill, K. M.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Synlett* **2000**, 674. (d) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Li, R.; Bonne, D.; Clark, C. G.; Lam, P. Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3863. (e) Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Bonne, D.; Clark, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4927.

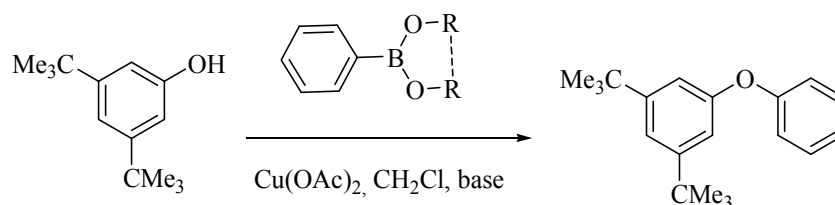


Schéma 9

I. 1. 3. Formation de liaison C-S : Synthèse de thioéthers.

La première synthèse de thioéthers monoaryliques impliquant l'utilisation des sels de cuivre remonte à la fin des années 1950. Adams *et al*²⁹, ont réalisé la condensation de thiolates cuivreux préparés à partir des thiols correspondants et de l'oxyde cuivreux sur des halogénures d'aryle dans des conditions plutôt drastiques : chauffage à 200 °C dans un mélange de quinoléine et de pyridine (Schéma 10).

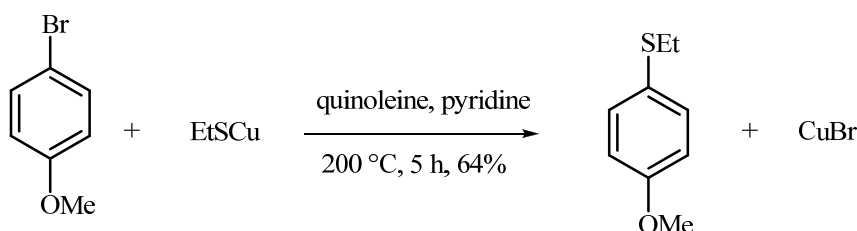


Schéma 10

Par ailleurs, Herradura *et al*³⁰, ont développé des conditions plus douces autorisant ainsi l'utilisation de substrats complexes comme des dérivés de sucres. L'emploi de quantités stœchiométriques de cuivre (II) et de pyridine n'en fait toujours pas un processus catalytique au sens propre de terme (Schéma 11).

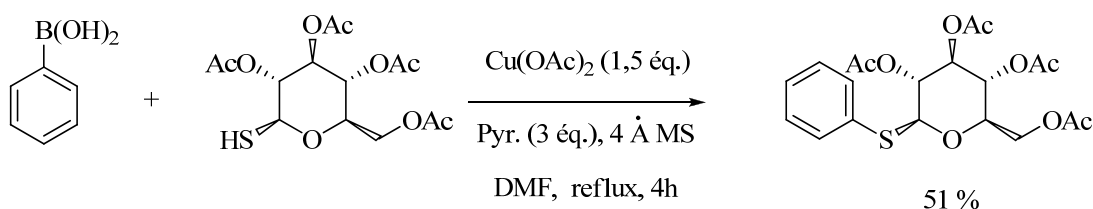


Schéma 11

²⁹ (a) Adams, R.; Reifschneider, W.; Nair, M. D. *Croat. Chem. Acta* **1957**, 29, 277. (b) Adams, R.; Ferretti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4927.

³⁰ Herradura, P. S.; Pendola, K. A.; Guy, R. K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2019.

Buchwald *et al.*, ont introduit une méthode simple et générale pour la formation de liaisons carbone-soufre en utilisant un couplage cupro-catalysé d'iodures d'aryle avec des dérivés de thiols en présence de CuI (5 mol %), K₂CO₃ (2 éq.) et d'éthylène glycol (2 éq.) dans l'*iso*-propanol à 80 °C sous argon (Schéma 12)³¹. Cette méthode permet une certaine tolérance *vis-à-vis* de groupements fonctionnels.

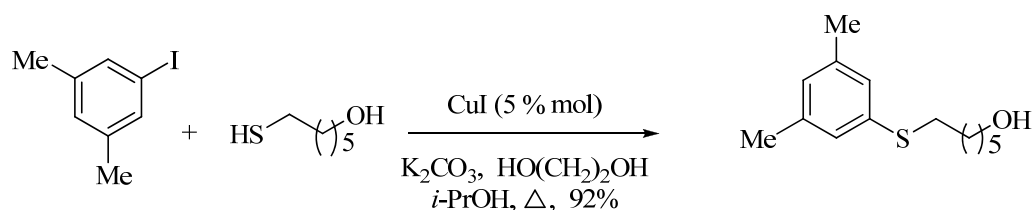


Schéma 12

L'éthylène glycol sert à la fois de co-solvant et de ligand dans cette réaction. D'autres méthodes utilisant le cuivre sont décrites dans la littérature pour la synthèse de thioéthers monoaryliques,³² mais n'apportent globalement que peu d'amélioration aux conditions d'obtention de ces produits. En revanche, il existe un nombre important de publications utilisant les sels de cuivre pour la synthèse de thioéthers biaryliques.

³¹ Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3517.

³² (a) Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2803. (b) Zhu, D.; Xu, L.; Wu, F.; Wan, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5781. (c) Liu, S.; Pestano, J. P. C.; Wolf, C. *Synthesis*. **2007**, 3519.

II. Le cuivre en synthèse hétérocyclique.

Les composés hétérocycliques sont souvent utilisés comme intermédiaires de synthèse et comme solvants dans les industries pharmaceutiques, chimiques et textiles. On les retrouve également dans celles des colorants, du pétrole et de la photographie. Plusieurs composés hétérocycliques sont également employés comme accélérateurs de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc, ils interviennent aussi dans la composition de certains insecticides, de fongicides, d'herbicides, d'anesthésiques locaux et d'antiseptiques.

Plusieurs publications décrivant la synthèse de ces hétérocycles en particulier oxygénés et azotés reposent sur l'utilisation des métaux de transition, en particulier le cuivre en tant que catalyseur ou co-catalyseur.

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à quelques exemples de réaction d'hétérocyclisation utilisant des sels de cuivre comme catalyseur.

II. 1. Synthèse de furanes et de pyrroles substitués.

Les furanes et les pyrroles sont des hétérocycles de grand intérêt pour la préparation de molécules bioactives et de matériaux³³. Sont étudiées dans cette partie, quelques méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse de furanes et de pyrroles substitués basée sur une réaction d'hétérocyclisation catalysée par des sels de cuivre.

II. 1. 1. Synthèse de furanes

En présence de complexes de cuivre, de phénanthroline et de triphénylphosphine, le couplage des *o*-iodophénols avec les dérivés du phénylacétylène permet de synthétiser en une seule étape des benzofuranes substitués en position deux (Schéma 13).³⁴ Cette réaction tandem comporte une séquence avec couplage carbone-carbone suivi d'une oxacyclisation.

³³ Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M.T.; Hu, J.F. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264.

³⁴ Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4727.

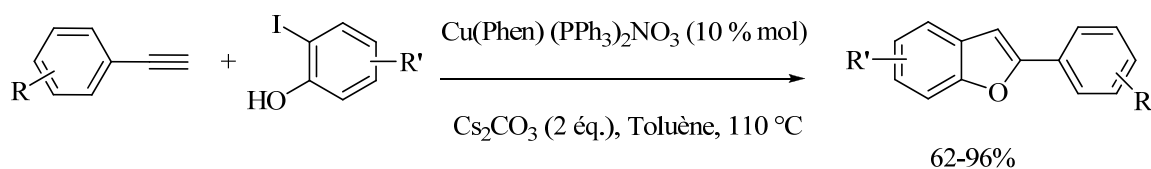


Schéma 13

L'utilisation des sels simples de cuivre comme CuI, CuCl... ne permet pas de réaliser cette réaction.

Mothe et *al*³⁵, ont développé une méthode efficace et douce pour préparer une variété de 3-acyl-5-hydroxybenzofuranes en utilisant des sels de cuivre (II) comme catalyseur. Les produits sont obtenus avec de bons voire d'excellents rendements et avec une totale régiosélectivité (Schéma 14).

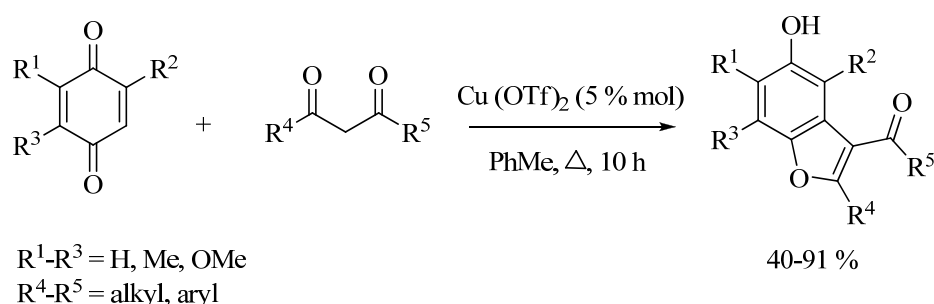


Schéma 14

Très récemment Jana et *al*³⁶ ont montré que l'utilisation des sels de cuivre (I) en milieu aqueux permet de synthétiser des furanes substitués à partir des aldéhydes β -halogéné (Schéma 15).

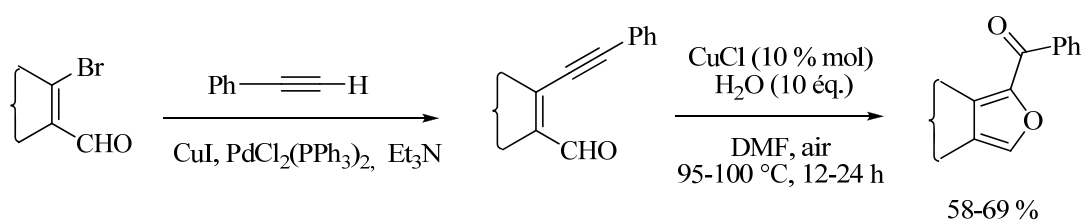


Schéma 15

II. 1. 2. Synthèse des pyrroles

Les pyrroles fonctionnalisés sont des intermédiaires clés dans la préparation de molécules d'intérêt biologique. De nombreux scientifiques se sont intéressés à la synthèse de ces hétérocycles en utilisant différentes voies de synthèse, notamment l'utilisation de sels de cuivre. L'équipe de

³⁵ Mothe, S. R.; Susanti, D.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron lett.* **2010**, 51, 2136.

³⁶ Jana, R.; Paul, S.; Biswas, A.; Ray, J. K. *Tetrahedron lett.* **2010**, 51, 273.

Yamamoto et *al*³⁷ a décrit la synthèse des pyrroles trisubstitués par réaction entre des isonitriles et des alcynes activés, en présence de cuivre comme catalyseur (Schéma 16).

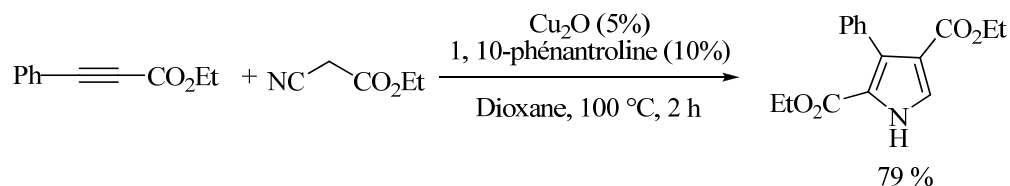


Schéma 16

L'activation de la liaison C-H en α de l'isonitrile par le cuivre se traduit par la perte d'une molécule d'eau. L'intermédiaire formé s'additionne en 1,4 sur l'alcyne activé. Le complexe obtenu subit ensuite une cycloaddition [3+2] intramoléculaire conduisant ainsi aux pyrroles trisubstitués (Schéma 17).

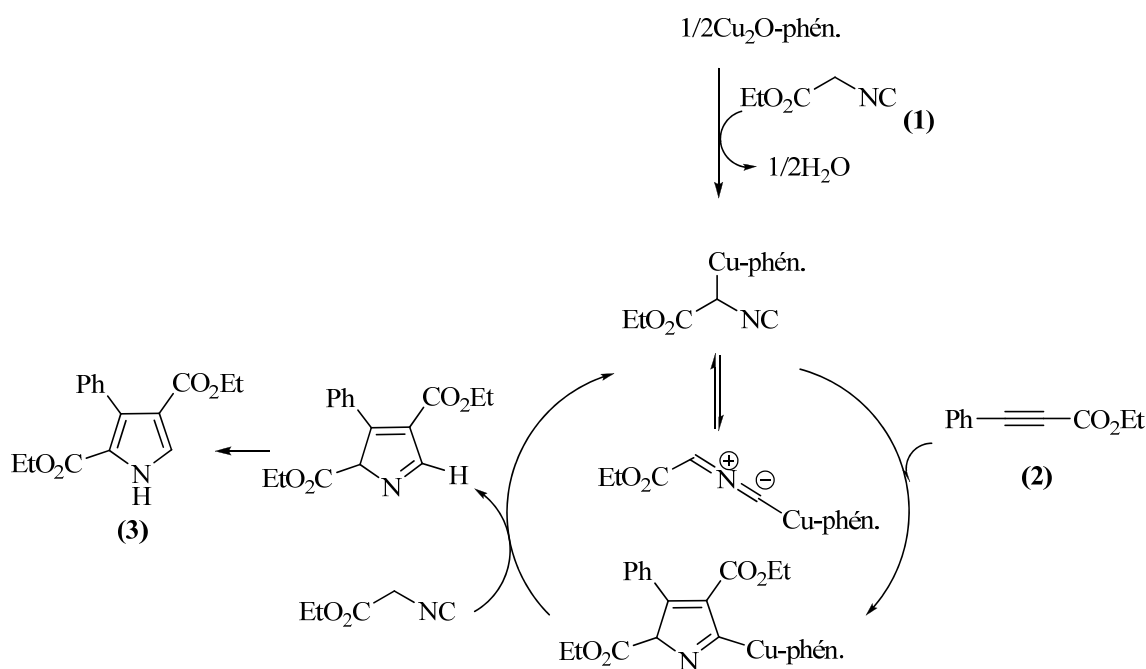


Schéma 17

Yuan et *al*³⁸ ont développé une méthode efficace de vinylation d'amide en utilisant le cuivre (I) en quantité stœchiométrique et de (1*Z*,3*Z*)-1,4-diiodo-1,3-diènes, en présence de trans-*N,N'*-

³⁷ Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9260.

³⁸ Yuan, X.; Xu, X.; Zhou, X.; Yuan, J.; Mai, L.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1510.

diméthylcyclohexane-1,2-diamine racémique comme ligand. Cette réaction de double couplage conduit au *N*-acylpyrroles di-ou trisubstitués avec de bons rendements (Schéma 18).

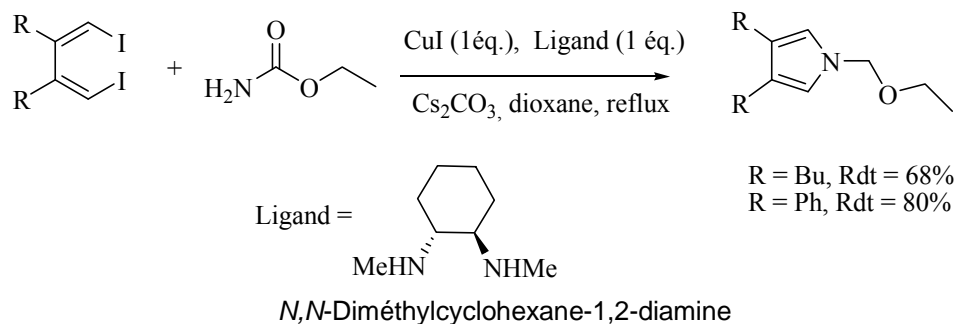


Schéma 18

II. 1. 2. Synthèse des benzothiazoles

Evindar et al³⁹ ont synthétisé des dérivés du 2-aminobenzothiazole par formation intramoléculaire de liaison C-S catalysée par les sels de cuivre (I) en utilisant des anilines substituées par un halogène en position ortho (Schéma 19). Cette réaction permet d'engager des anilines substituées aussi bien par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs.

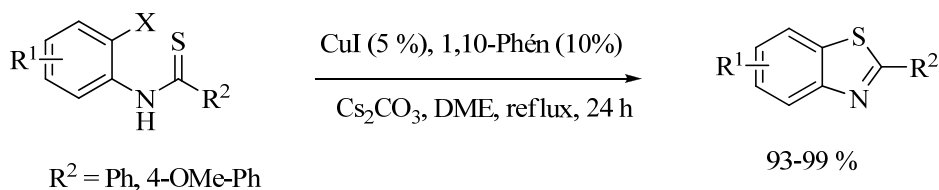


Schéma 19

Le cycle catalytique proposé pour cette réaction comporte les étapes suivantes:

- Coordination du cuivre par le soufre (a),
- addition oxydante intramoléculaire conduisant à la formation de l'intermédiaire cuivre (III) (b),
- élimination réductrice conduisant à la formation de produit (c) (Schéma 20).

³⁹ Evindar, G., Batey, R. A., *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5, 1802.

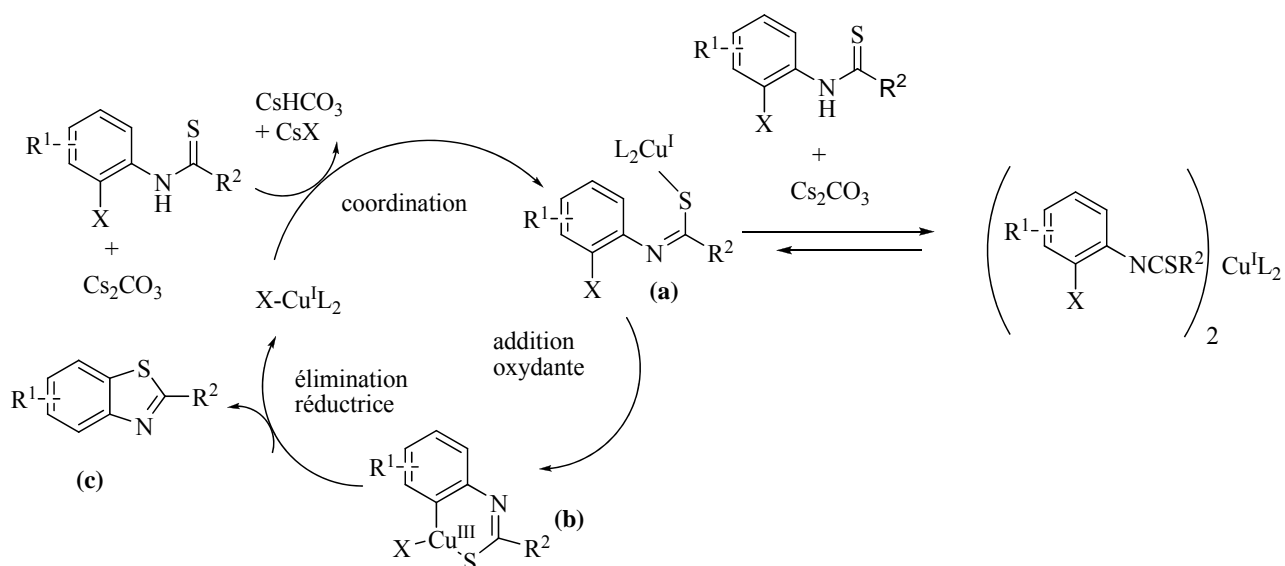


Schéma 20

Récemment Guo et *al*⁴⁰, ont développé une méthode douce et efficace pour la synthèse d'une variété de 2-aminobenzothiazoles à partir de 2-haloanilines et d'isothiocyanates (Schéma 21).

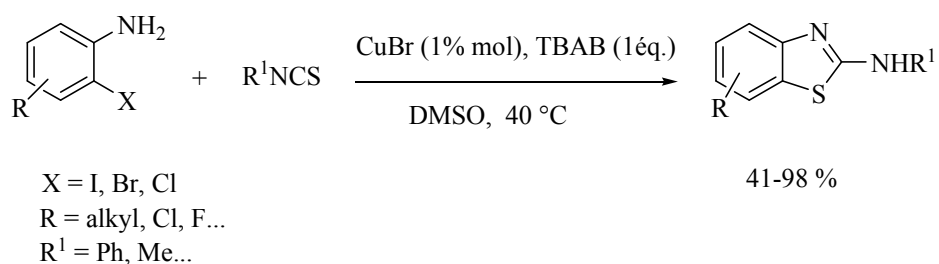


Schéma 21

Les résultats ont montré que la présence de TBAB est nécessaire pour améliorer le rendement de la réaction.

⁴⁰ Guo, Y. G. ; Tang, R. Y. ; Zhong, P. ; Li, J. H. *Tetrahedron lett.* **2010**, 51, 649.

II. 1. 3. Synthèse d'indoles

L'utilisation du cuivre en synthèse indolique est une méthode efficace pour la fermeture de cycle *via* des dérivés porteurs d'une structure de type ényne comme dans le cas des dérivés de 2-éthynylaniline. La réaction est totalement régiosélective et réalisée dans un milieu protique (Schéma 22)⁴¹.

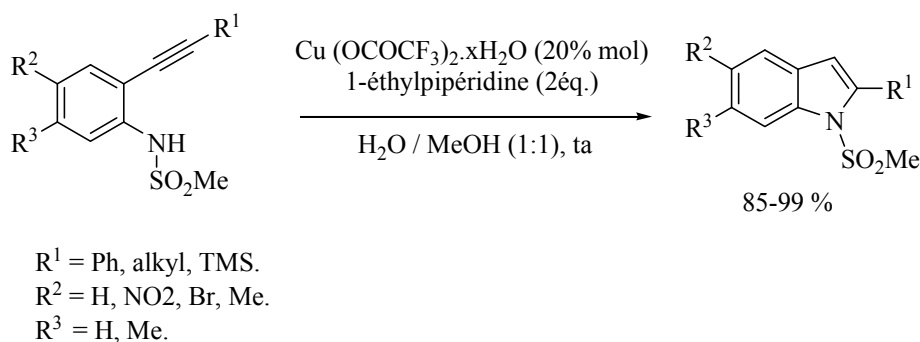


Schéma 22

Une nouvelle synthèse de dérivés indoliques fonctionnalisés basée sur le concept de la cyclisation intramoléculaire a été mise au point par Ackermann et *al*⁴². Cette réaction, catalysée par les sels de cuivre (I) est réalisée entre les dérivés d'amines et des halogénures aromatiques porteurs d'un motif acétylénique en position ortho (Schéma 23).

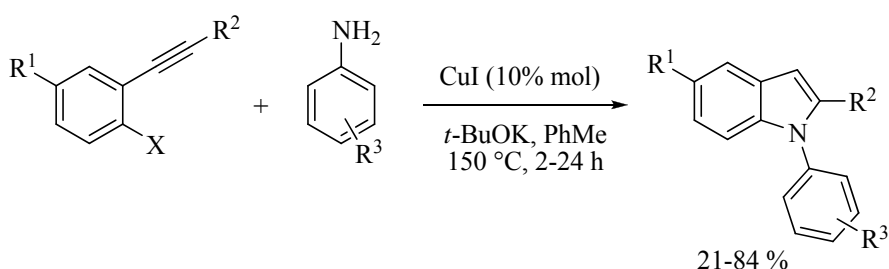


Schéma 23

Cusack et *al*⁴³, ont décrit une synthèse d'indole par l'association de cuivre (I) et de L-proline. Cette approche a permis de synthétiser un squelette indolique intermédiaire utilisé comme

⁴¹ Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10958.

⁴² Ackermann, L.; Barfuber, S.; Potukuchi, H-K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1064.

⁴³ Barberis, C.; Gordon, T. D.; Thomas, C.; Zhang, X.; Cusack, K. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8877.

clé dans la synthèse multi-étapes de produits naturels comportant de nombreux centres asymétriques, comme la (+)-Yatakemycine⁴⁴ (Schéma 24).

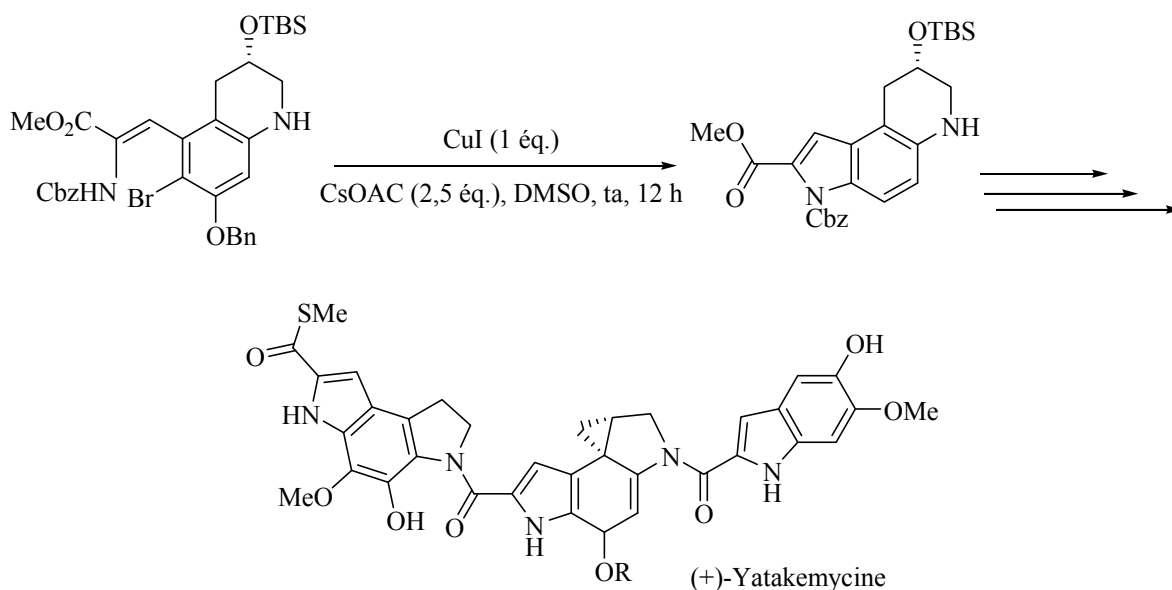


Schéma 24

Récemment, Koenig et *al*⁴⁵ ont montré que l'utilisation d'une quantité catalytique de CuI (20% mol) permet en une seule étape d'accéder facilement aux indole-2-carboxylates à partir de 2-halogénobenzaldéhydes et d'amino esters. Cette réaction procède d'abord par une réaction de *N*-Arylation intermoléculaire (Schéma 25).

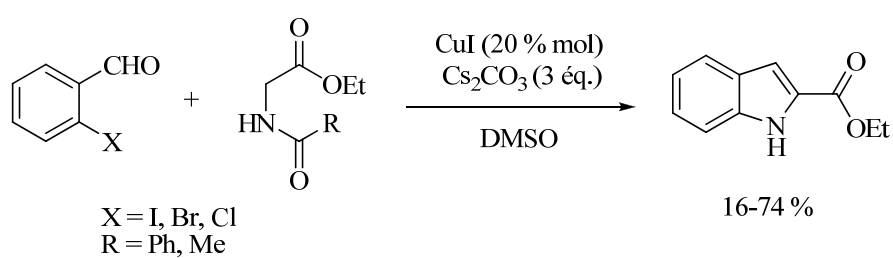


Schéma 25

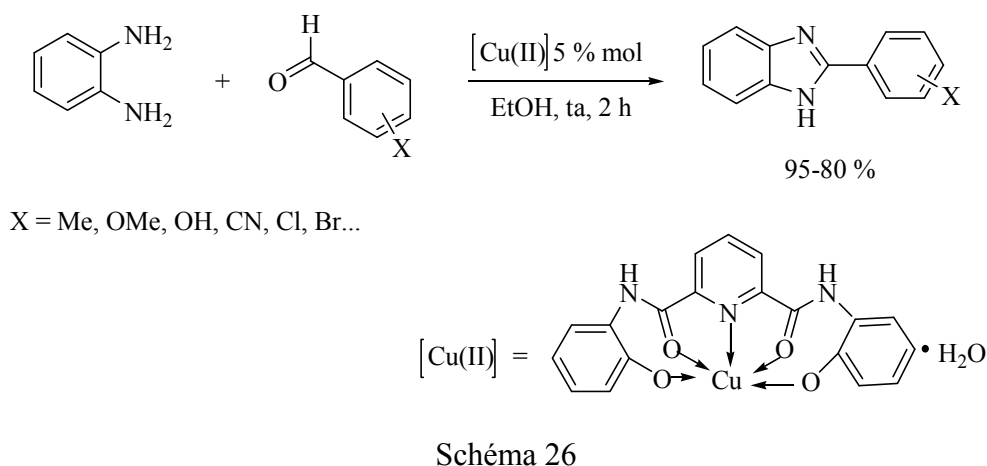
⁴⁴ Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7136.

⁴⁵ Koenig, S. G.; Dankwardt, J. W.; Liu, Z.; Zhao, H.; Singh, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6549.

II. 1. 4. Synthèse de benzimidazoles et de triazoles

II.1.4.1) Synthèse de benzimidazoles

Les dérivés benzimidazoliques comptent parmi les composés hétérocycliques qui ont reçu une attention particulière du fait de leur utilisation dans des domaines tels que la médecine, l'industrie ou l'agriculture. Vu l'intérêt porté à ce type de molécules, Sharghi⁴⁶ a développé une méthode simple, efficace et respectueuse de l'environnement pour la synthèse de benzimidazoles substitués en position deux avec d'excellents rendements. Cette méthode implique une réaction monotopie d'une diamine aromatique avec des dérivés de benzaldéhyde, en utilisant un complexe de Cu(II) comme catalyseur. Le catalyseur Cu(II) utilisé peut être recyclé et réutilisé sans perte d'activité pour d'autres réactions catalytiques. Aucune perte d'activité du complexe métallique après des réactions catalytiques consécutives n'a été observé (Schéma 26).



Une arylation intramoléculaire catalysée par le cuivre (I) permet aux formamidines de conduire aux 2-benzimidazoles substitués avec d'excellents rendements. Cette réaction tolère la présence de groupements encombrés sur l'azote, comme le (2,6-di-isopropyl)phényl ou le 2-*tertio*-butylphényl (Schéma 27).

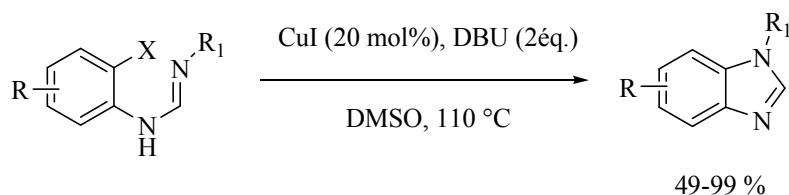


Schéma 27

⁴⁶ Sharghi, H.; Hosseini-Sarvari, M.; Moeini, F. *Can. J. Chem.* **2008**, 86, 1044.

II.1.4.2) Synthèse de triazoles

Les sels du cuivre (I) ont été largement utilisés dans les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaire qui permettent d'obtenir de manière rapide et quasi quantitative une grande variété d'hétérocycles à cinq chaînons. La réaction de Huisgen⁴⁷ réalisée entre un alcyne terminal et un azide est la plus connue et permet d'obtenir des triazoles substitués avec une régiosélectivité variable qui dépend essentiellement des conditions réactionnelles (Schéma 28).

L'utilisation de catalyseur au cuivre (I) par Sharpless⁴⁸ a permis d'améliorer la régiosélectivité de ces transformations vers les triazoles 1,4-disubstitués. L'utilisation du cuivre comme catalyseur permet de réduire significativement les températures de réaction jusqu'à température ambiante, mais dans le même temps, les temps de réaction peuvent être allongés.

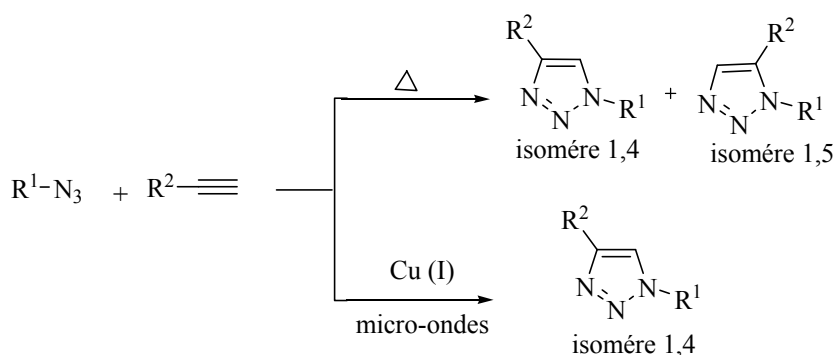


Schéma 28

La cycloaddition de Huisgen par le cuivre (I) procède tout d'abord par la formation de l'acétylure de cuivre **I**. Les calculs théoriques de densité électronique ont montré une préférence pour un mécanisme d'addition par étape plutôt qu'un mécanisme concerté.⁴⁹ L'intermédiaire **III** obtenu est un composé hexacyclique métallique (Schéma 29).

⁴⁷ (a) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 633. (b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565.

⁴⁸ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2708.

⁴⁹ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B; Fokin, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210.

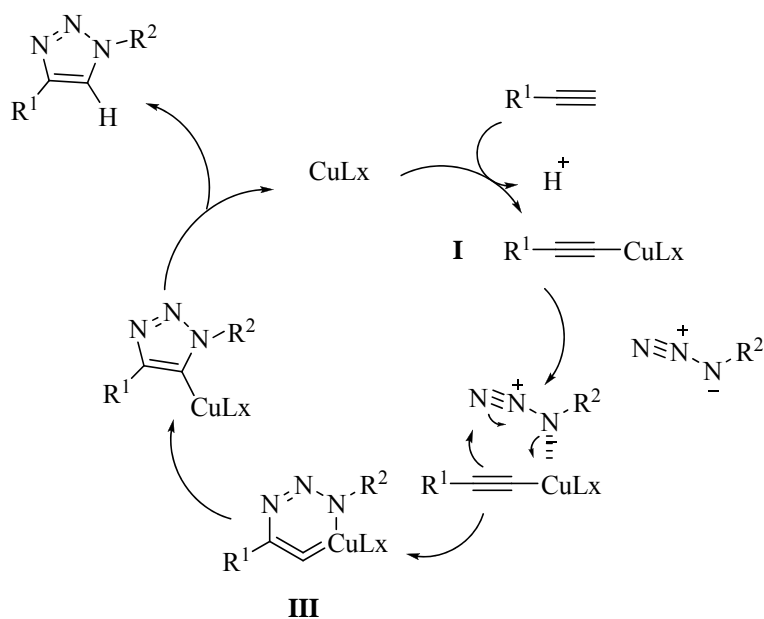


Schéma 29

De nombreux développements sont décrits dans la littérature sur les solvants utilisés et la source de cuivre. Cette réaction peut avoir lieu dans de nombreux solvants organiques ou dans des systèmes aqueux⁴⁸ (par exemple un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{BuOH}$) en utilisant comme catalyseur des sels de cuivre(II) réduits *in situ* en Cu(I) par un agent réducteur tel que l'ascorbate de sodium). L'utilisation directe d'halogénure de cuivre (I) est possible mais nécessite souvent l'emploi de ligands, comme le montrent les travaux récents de Cano et *al*⁵⁰. Ces derniers ont utilisé un complexe de bromure de cuivre (I) comme catalyseur pour synthétiser des *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles (Schéma 30).

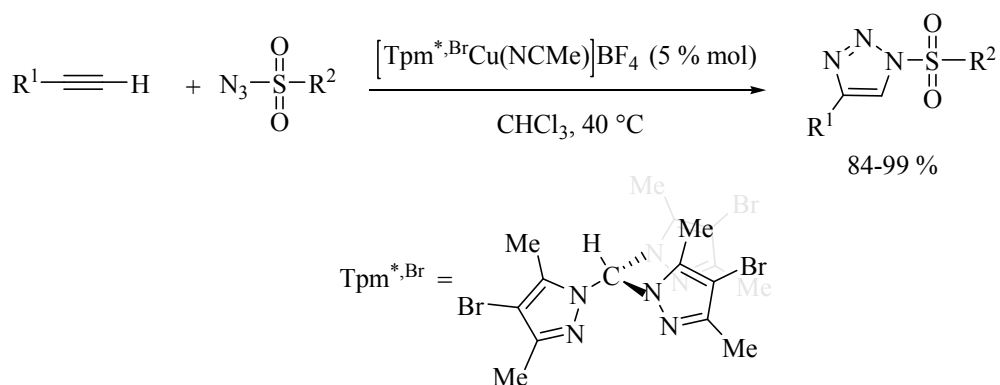


Schéma 30

⁵⁰ Cano, I.; Nicasi, C.; Pérez, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 536.

II. 1. 5. Synthèse des phosphaisocoumarines et des 4-allylphosphaisocoumarines

Les phosphaisocoumarines sont de nouveaux types d'hétérocycles phosphorés. Ces composés ont été synthétisés récemment par Ding et al⁵¹, à partir de l'acide *o*-éthynylphénylphosphanique monoester. L'oxacyclisation cupro-catalysé intramoléculaire a lieu avec un bon rendement (Schéma 31).

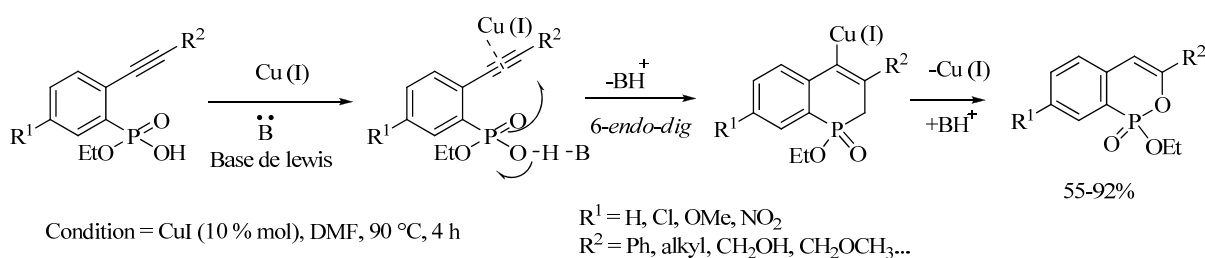


Schéma 31

Dans la continuité de ces travaux, l'utilisation d'un électrophile comme le bromure d'allyle permet la synthèse de 4-Allylphosphaisocoumarine avec de bons rendements (Schéma 32)⁵².

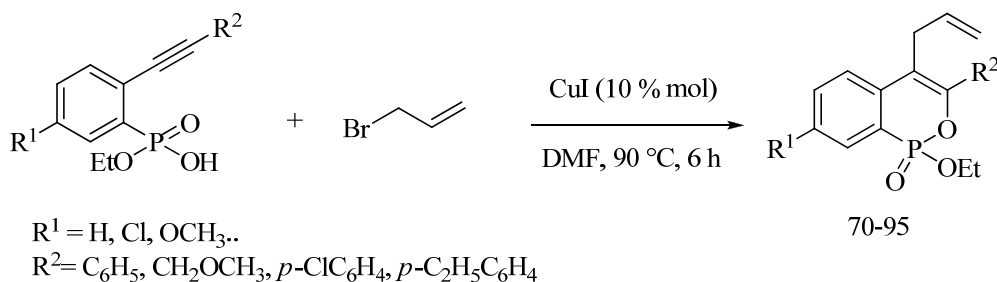


Schéma 32

CONCLUSION

A travers ces nombreux rappels bibliographiques, nous pouvons constater que l'utilisation du cuivre en tant que catalyseur prend de plus en plus d'ampleur dans la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome, mais aussi dans la formation d'hétérocycles. Son faible coût par rapport aux autres métaux, sa tolérance *vis-à-vis* des groupements fonctionnels et la qualité

⁵¹ Peng, A-Y.; Ding, Y-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15006.

⁵² Wei, P.; Ding, Y-X. *Synlett* **2005**, 4, 599.

des catalyseurs font de cuivre un métal précieux pour réaliser une grande variété de transformations réactionnelles.

Deuxième partie

Synthèse et réactivité cupro-catalysée des acides

3-iodo-, 3,6- ou 3,8-diiodoimidazo(1,2-

a)pyridine-2-carboxyliques

Cette deuxième partie, a été réalisée en collaboration avec l'équipe de Monsieur Gueiffier. Elle est consacrée dans un premier temps à la synthèse et à la réactivité cupro-catalysée de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique **3** puis par la suite à la synthèse et la réactivité cupro-catalysée des acides 3,6- et 3,8-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxyliques **19a** et **19b** (Figure 4).

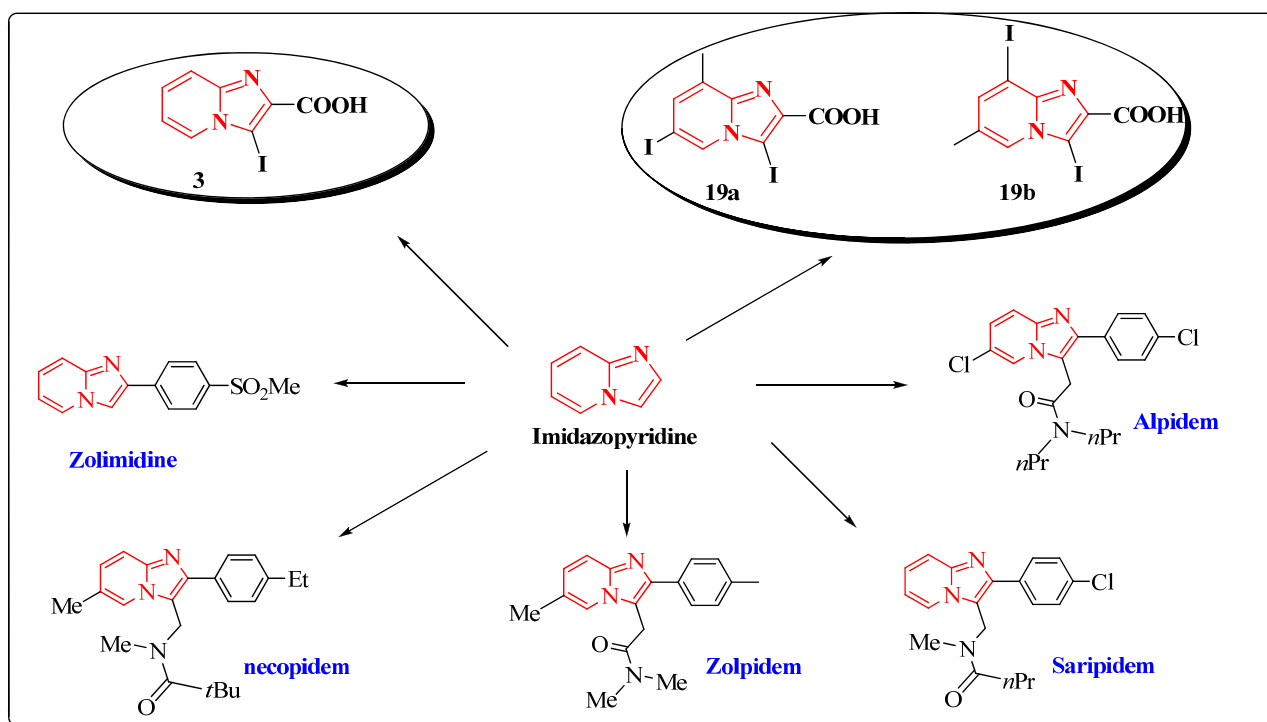


Figure 5

L'imidazopyridine est un pharmacophore important, largement répandu dans de nombreux composés biologiquement actifs⁵³. Dans ce travail, nous nous intéressons essentiellement aux imidazo[1,2-*a*]pyridines.

Ces motifs sont présents dans la structure de nombreuses substances pharmacologiques, qui ont des propriétés dans des pathologies du système nerveux central, anxiolytique (Alpidem®)⁵⁴, antiulcéreux (Zolimidine®)⁵⁵ et hypnotique [Zolpidem (Stilnox®)]⁵⁶ ou encore des propriétés antibactériennes⁵⁷, antivirales^{58a-e,59,60} et antiparasitaires^{61a-b}. Pour toutes ces raisons, les dérivés

⁵³ Couty, F.; Evano, G.; in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. **2008**, *11*, 409.

⁵⁴ Jain, A.N. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 947.

⁵⁵ Almirante, L.; Polo, L.; Mugnaini, A.; Provinciali, E.; Rugarli, P.; Biancotti, A.; Gamba, A.; Murmann, W. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 305.

⁵⁶ Hsua, N.; Jha, S.K.; Coleman, T.; Frank, M.G. *Behav. Brain Res.* **2009**, *201*, 233.

⁵⁷ Teulade, J.-C.; Grassy, G.; Girard, J.-P.; Chapat, J.-P.; de Buochberg, M. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **1978**, *13*, 271.

⁵⁸ (a) Gueiffier, A.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Kerbal, A.; Essassi, E. M.; Debouzy, J.-C.; Witvrouw, M.; Blache, Y.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J.-P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2856. (b) Gueiffier, A.; Mavel, S.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeker, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Witvrouw, M.; Balzarini, G.; De Clercq, E.; Chapat, J.-P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5108. (c) Elkhamaoui,

imidazopyridines ont fait l'objet d'un nombre important de publications et brevets ces dix dernières années.

A.; Gueiffier, A.; Milhavet, J.-C.; Blache, Y.; Chapat, J.-P.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Snoecke, R.; Andrei, G.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1937. (d) Mavel, S.; Renou, J. L.; Galtier, C.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Gueiffier, A. *Arzneim.-Forsch.* **2001**, *51*, 304.

⁵⁹ Puerstinger, G.; Paeshuyse, J.; De Clercq, E.; Neyts, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 390.

⁶⁰ Gudmundsson, K. S.; Johns, B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2735.

⁶¹ (a) Biftu, T.; Feng, D.; Fisher, M.; Liang, G.-B.; Qian, X.; Scribner, A.; Dennis, R.; Lee, S.; Liberator, P. A.; Brown, C.; Gurnett, A.; Leavitt, P. S.; Thompson, D.; Mathew, J.; Misura, A.; Samaras, S.; Tamas, T.; Sina, J. F.; McNulty, K. A.; McKnight, C. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2479. (b) Ismail, M.A.; Arafat, R. K.; Wenzler, T.; Brun, R.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 683.

I. Rappels bibliographiques sur la synthèse et la réactivité du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine.

I. 1. Synthèse du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine

Dans ce chapitre, seules les méthodes de synthèse d'imidazopyridines les plus utilisées sont présentées :

I. 1. 1. Réaction de la 2-aminopyridine avec des composés carbonylés α -halogéné.

Cette méthode est la plus largement employée, et repose sur une condensation entre la 2-aminopyridine et un composé carbonylé α -halogéné diversement substitué. Elle a été mise au point en 1925 par Tschitschibabin⁶² et appréciée du fait du grand nombre de réactifs de départ commercialement disponibles et des conditions relativement douces qu'elle requiert. Le même procédé est utilisé pour préparer par exemple les imidazo[1,2-*b*]pyridazines et les imidazo[1,2-*a*]pyrimidines.

Le mécanisme de la cyclocondensation entre la 2-aminopyridine et un composé carbonylé α -halogéné a été décrit en 1982 par Hand et Paudler⁶³ (Schéma 33).

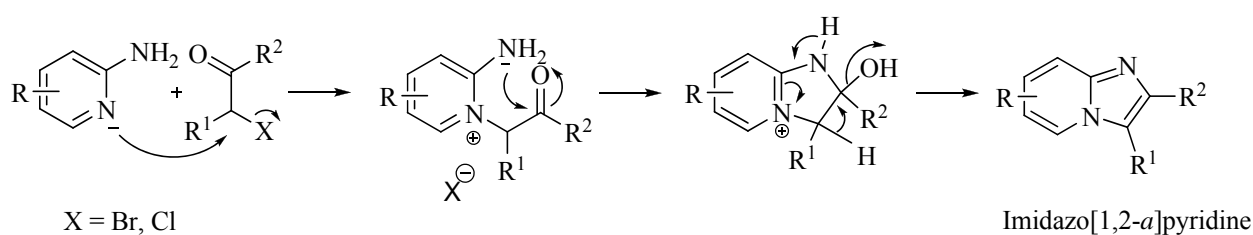


Schéma 33

⁶² Tschitschibabin A. E. *Ber.* **1925**, 58, 1704.

⁶³ Hand, E. S.; Paudler, W. W. *Tetrahedron*. **1982**, 38, 49.

I. 1. 2. Cyclisation intramoléculaire

*a) Synthèse du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine à partir de 2-(phénacylamino)pyridine⁶⁴*

La réduction de 2-(phénacylamino)pyridine par des hydrures, comme le borohydrure de potassium, conduit à l'alcool correspondant. La substitution de l'hydroxyle par un chlore, par action de chlorure de thionyle, suivie d'une cyclisation intramoléculaire permet d'obtenir la 2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridine (Schéma 34).

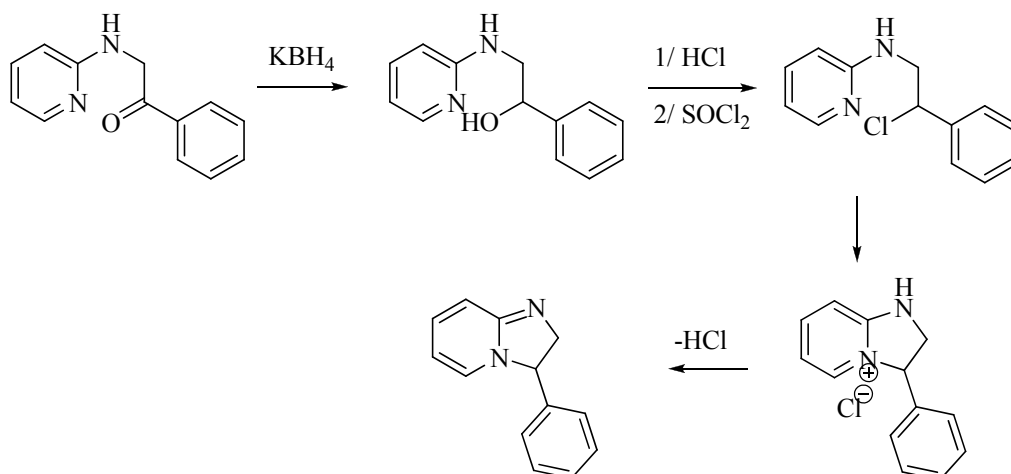


Schéma 34

*b) Synthèse du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine à partir des oxazolo[3,2-*a*]pyridines⁶⁵*

Il est possible de synthétiser des imidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en position deux par un groupement alkyle à partir d'oxazolo[3,2-*a*]pyridine. (Schéma 35).

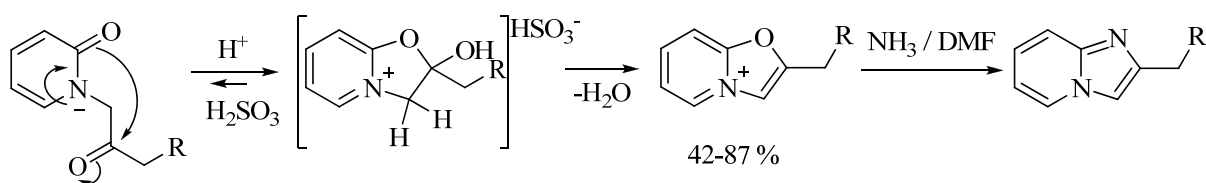


Schéma 35

*c) Synthèse du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine à partir de *N*-Propargylaminopyridine*

⁶⁴ Delaby, R.; Mandereau, J.; Reynaud, P. *Bull. Soc. Chim. France*. **1961**, 11, 2065.

Les *N*-Propargylaminopyridine constituent un substrat particulièrement intéressant pour la synthèse du noyau d'imidazo[1,2-*a*]pyridines. Comme le montrent les récents travaux de Svic et al⁶⁶ ces produits de départ nécessitent l'utilisation d'une base comme le *tert*-butoxyde de potassium (Schéma 36). La transformation passe par la formation d'un allène qui cyclise probablement suite à l'attaque nucléophile de la pyridine. Malheureusement cette réaction ne marche que très peu ou pas du tout avec d'autres bases.

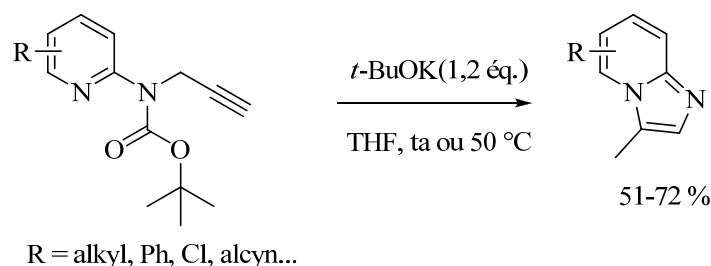


Schéma 36

I. 1. 3. Synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines en présence de métaux.

Les méthodes de synthèse d'imidazo [1,2-*a*]pyridines qui font appel aux métaux comme le palladium ou le cuivre, peuvent être décrites de la manière suivante :

a/ par catalyse au palladium

Les réactions de couplage palladié ont été utilisées de nombreuses fois pour des procédés de carbocyclisation et d'hétérocyclisation. Bakherad et al⁶⁷ ont décrit une méthode de synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines en deux étapes à partir de la 2-amino pyridine et du bromure de propargyle (Schéma 37). L'étape décisive est une réaction d'azacyclisation.

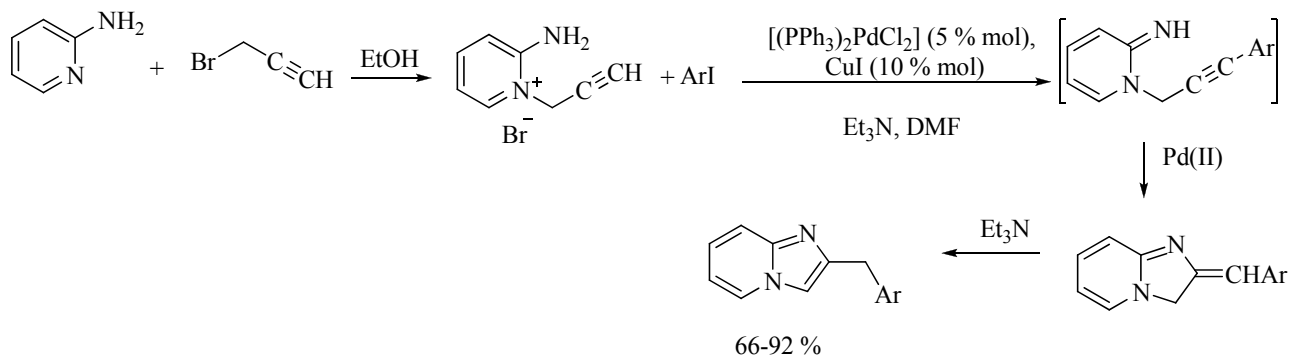


Schéma 37

⁶⁵ Kazhkenov, Z.-G. M.; Bush, A. A.; Babaev, E. V. *Molecules*. **2005**, *10*, 1109.

⁶⁶ Husinec, S.; Markovic, R.; Petkovic, M.; Nasufovic, V.; Savic, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2286.

⁶⁷ Bakherad, M.; Nasr-Isfahani, H ; Keivanloo, A.; Doostmohammadi, N. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, *49*, 3819.

b) par catalyse au cuivre.

Une nouvelle approche a été développée récemment par Lei et *al*⁶⁸ pour synthétiser en une seule étape des imidazo[1,2-*a*]pyridines substituées, à partir d'un mélange de trois composés : la 2-aminopyridine, un aldéhyde et un alcyne vrai (Schéma 38). Il a été démontré qu'en absence du TsOH la réaction ne marche pas.

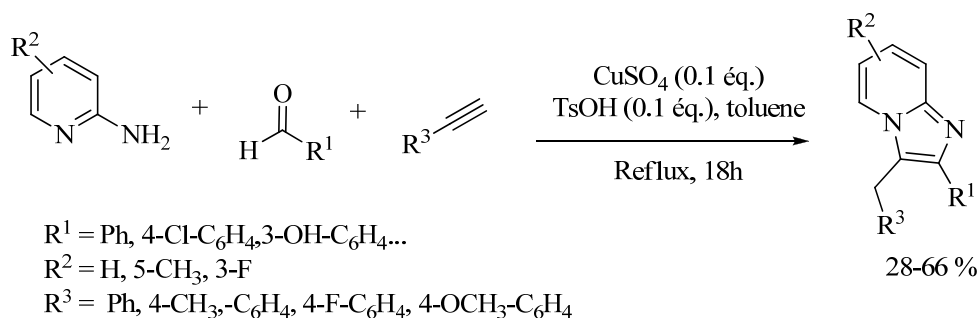


Schéma 38

Dans l'objectif de synthétiser des composés hétérocycliques biologiquement actifs, Gevorgyan et *al*⁶⁹ ont développé une méthode efficace de préparation d'Alpidem et de Zolpidem *via* une réaction cupro-catalysée avec un amide acétylénique et mettant en jeu préalablement une condensation de 2-aminopyridine sur un aldéhyde (Schéma 39).

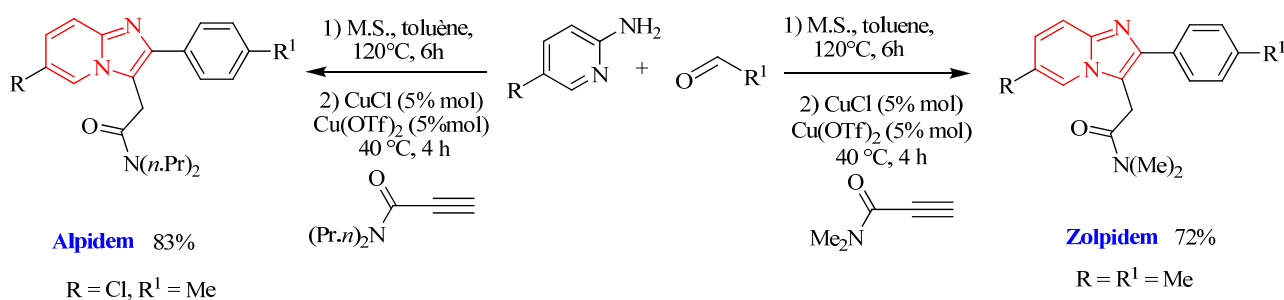


Schéma 39

Cette synthèse se déroule en une seule étape et aboutit à de bons rendements.

⁶⁸ Liu, P.; Fang, L.-S.; Lei, X.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron. Lett.* **2010**, 51, 4605.

⁶⁹ Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2743.

I.1.4. Synthèse du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine à partir d'imidazoles.

Le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine peut être également obtenu à partir d'imidazoles par condensation sur des dérivés d'acétylène dicarboxylate. En 1990, Knölker et *al.*⁷⁰ ont proposé le mécanisme de l'addition de *N*-(arylacétyl)imidazole sur le diester de l'acide acétylènedicarboxylique selon le schéma suivant (Schéma 40).

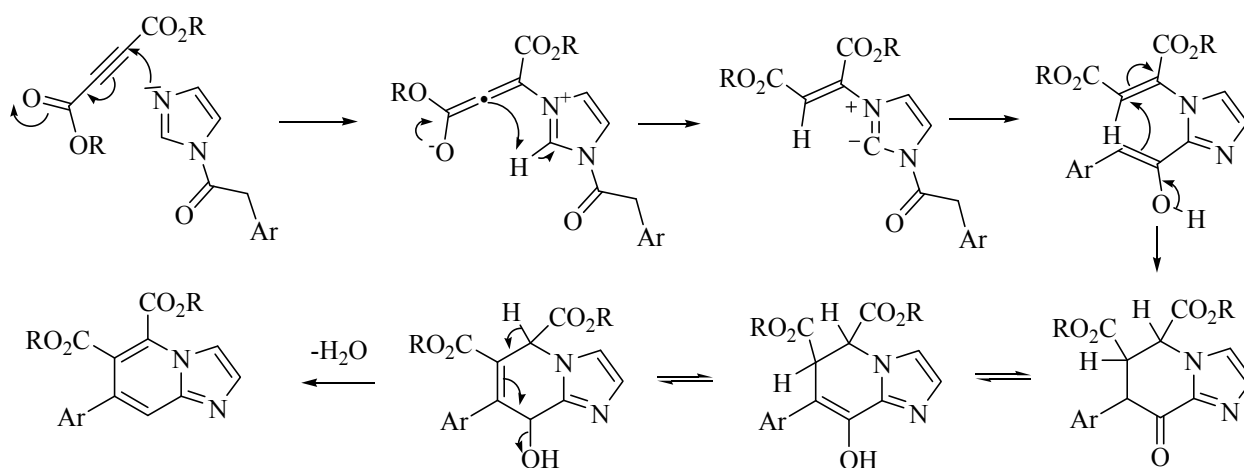


Schéma 40

L'optimisation des résultats lors de cette synthèse a montré que les meilleurs résultats en terme de rendement sont obtenus en présence de groupements électrodonneurs en position para sur le noyau aromatique.

I. 2. Réactivité du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine

Les travaux de Mosby⁷¹, Paolini⁷² et Robins⁷³ sur les différentes formes canoniques de résonances de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine ont montré que les sites d'attaques électrophiles se situent en position deux, trois, six et huit (Figure 6) avec une prépondérance pour la position trois. Les calculs de charges totales et partielles réalisés par Paudler⁷⁴ et Arriau⁷⁵ sur l'imidazo[1,2-*a*]pyridine ont confirmé ces résultats.

⁷⁰ Knölker, H.-J.; Boese, R.; Hitzemann, R. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 327.

⁷¹ Mosby, W. L. *Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms*, Weissberger A., Ed. Interscience Publishers, Inc., New York, **1961**, 460.

⁷² Paolini, J. P.; Robins, R. K. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 4085.

⁷³ Paolini, J. P.; Robins, R. K. *J. Heterocyclic Chem.* **1965**, 2, 53.

⁷⁴ Paudler, W. W.; Blewitt, H. L. *Tetrahedron.* **1965**, 21, 353.

⁷⁵ Arriau, J.; Chalvet, O. *J. Heterocyclic Chem.* **1974**, 6, 1013.

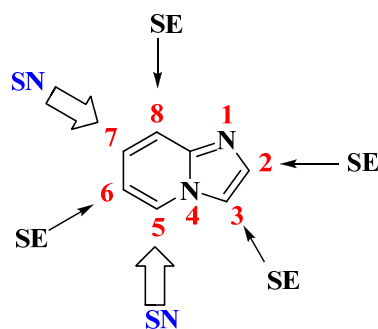


Figure 6

Les positions six et huit, théoriquement électrophiles, sont fortement désactivées et ne réagissent pas ou très peu, alors que les substitutions nucléophiles, sont envisageables en position cinq et sept. Cependant, l'obtention d'imidazo[1,2-*a*]pyridines porteurs d'atome d'iode en position cinq ou sept demeure difficile.

I. 2. 1. Réactivité des imidazo[1,2-*a*]pyridines dans les conditions de couplage palladié.

Un examen de la littérature nous a permis de constater que les couplages catalysés au palladium de type Suzuki, Sonogashira et Stille avaient été largement employés dans le cas des imidazo[1,2-*a*]pyridines porteurs d'atomes d'iode en position deux, trois, six et huit. Nous allons évoquer ceci par la suite.

a) Couplage de type Suzuki.

Gueiffier et *al*⁷⁶ ont développé la synthèse des dérivés 3-(hétéro)arylimidazo[1,2-*a*]pyridines à partir de 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines selon un couplage de type Suzuki (Schéma 41).

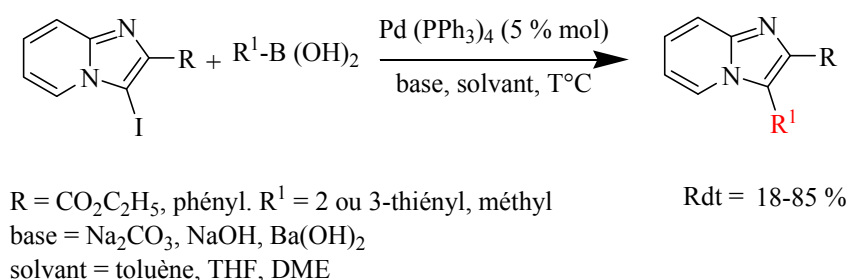


Schéma 41

Un autre couplage de type Suzuki a été réalisé sur des imidazo[1,2-*a*]pyridines substitués par un atome d'iode ou de brome en position 6, a permis la formation de 6-(hétéro)arylimidazo[1,2-*a*]pyridines⁷⁷ (Schéma 42).

⁷⁶ Enguehard, C.; Renou, J. -L.; Collot, V.; Hervet, M.; Rault, S.; Gueiffier, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6572.

⁷⁷ Enguehard, C.; Hervet, M.; Théry, I.; Renou, J. -C.; Fauvelle, F.; A. Gueiffier. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, 84, 3610.

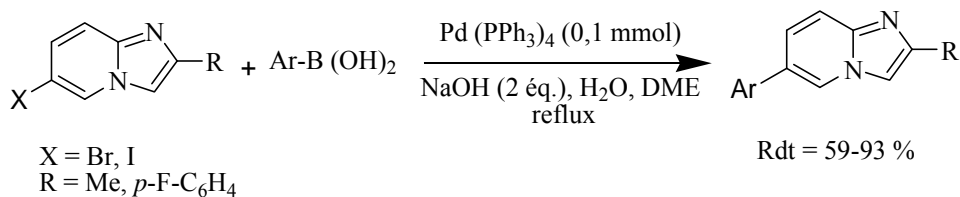


Schéma 42

Dans la continuité de ces travaux, des imidazo[1,2-*a*]pyridines substitués en position deux, trois, six et huit ont été synthétisés ⁷⁸ (Schéma 43).

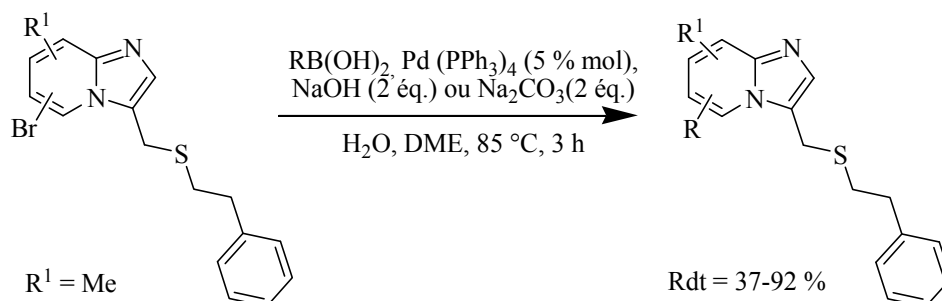


Schéma 43

En utilisant le 2-chlorométhyl-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine, Gueiffier et *al*⁷⁹ ont montré qu'il était possible de réaliser en « one-pot » et d'une façon totalement régiosélective un double couplage benzylique et arylique (Schéma 44).

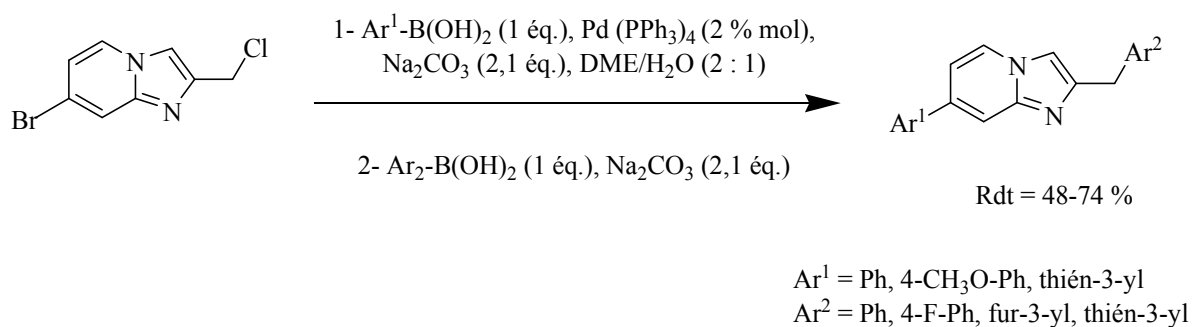


Schéma 44

⁷⁸ Véron, J. B.; Enguehard, C.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Clercq, E.; Gueiffier, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7209.

⁷⁹ Henry, N.; Enguehard-Gueiffier, C.; Thery, I.; Gueiffier, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4824.

b) couplage de type Stille et Sonogashira.

Il a été montré au laboratoire et en collaboration avec A.Gueiffier⁸⁰ qu'en plus des couplages Sonogashira réalisés sur les dérivés d'imidazo [1,2-*a*]pyridines, il est aussi possible d'introduire des groupements alcényles en position trois, six et huit par couplage de type Stille (Schéma 45).

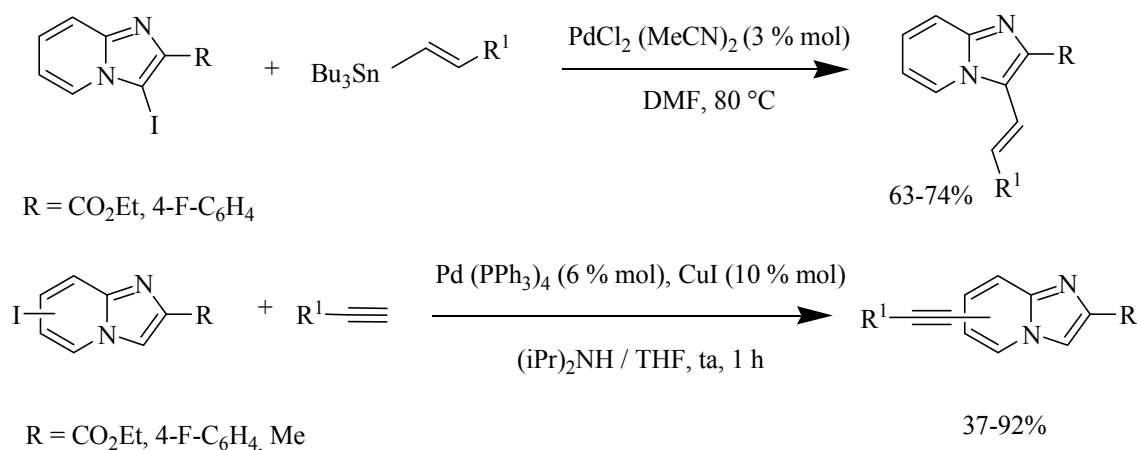


Schéma 45

Ce couplage donne de meilleurs rendements quand la position deux est substituée par un groupement ester.

L'introduction d'un groupement alcynyle en position trois pose des difficultés, néanmoins M. Hellal et al⁸¹ ont montré que sous irradiation micro-onde, il est possible d'introduire efficacement des alcynyles en position trois en utilisant un couplage de type Sonogashira (Schéma 46). Cette réaction de couplage n'est pas générale puisque un nombre limité d'alcynes vrais, en particulier des dérivés de phénylacétylène, ont été utilisés.

⁸⁰ Enguehard- Gueiffier, C. Croixa, C.; Hervet, M.; Kazock, J-Y.; Gueiffier, A.; Abarbri, M. *Helv. Chim. Acta.* **2007**, *90*, 2349.

⁸¹ Hellal, M.; Bourguignon, J-J.; Bihel, F.J-J. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, *49*, 62.

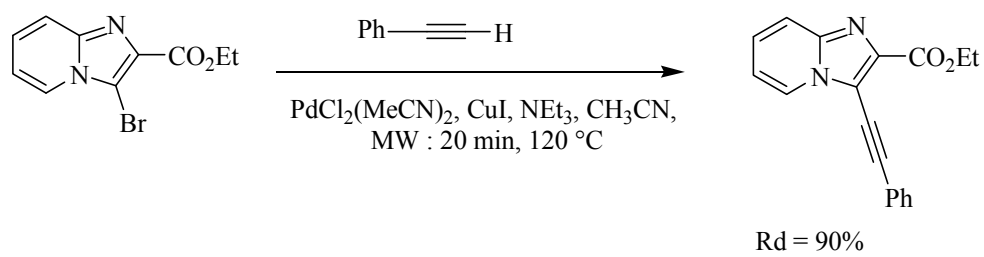


Schéma 46

II : Nos résultats.

D'une manière générale, la synthèse d'hétérocycles oxygénés tels que les buténolides, les pyrane-2-ones, les phthalides..., à partir de dérivés d'acide 2-halogénobenzoïque et d'alcynes vrais, est réalisée en deux étapes distinctes :

- couplage des dérivés ds acides 2-halogénobenzoïques avec des alcynes vrais⁸².
- hétérocyclisation induite par la présence généralement de métaux⁸³.

Des travaux réalisés récemment au laboratoire⁸⁴ ont montré que l'opposition d'un acide β -iodé α , β insaturé à un alcyne vrai en présence des sels de Cu(I) permet un accès direct et en une seule étape aux buténolides avec de bons rendements. En série aromatique, ce couplage-hétérocyclisation conduit majoritairement à des isocoumarines (Schéma 47). Cette méthode peu coûteuse a permis la synthèse d'une grande variété de γ -alkylidenbuténolides et d'isocoumarines diversement substituées.

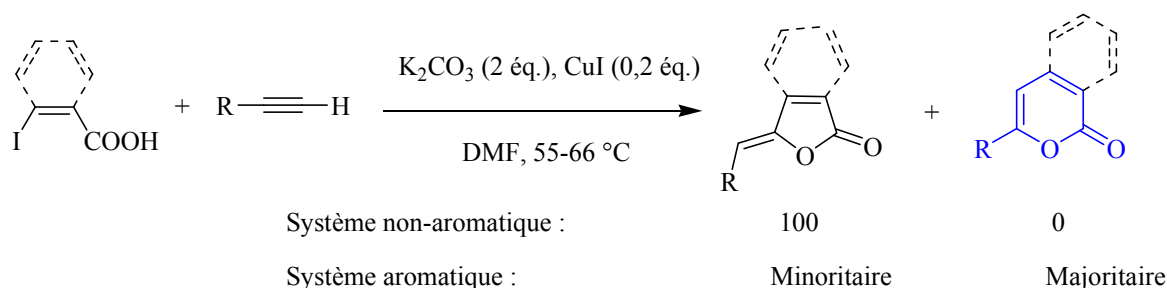


Schéma 47

Le faible coût de cuivre par rapport aux autres métaux, sa faible toxicité, la facilité de son utilisation et suite aux résultats obtenus au laboratoire pour la synthèse de buténolides et d'isocoumarines à partir des dérivés de l'acide 2-iodobenzoïque, nous a incités à étendre notre méthodologie à la série d'imidazo[1,2-*a*]pyridine porteuse d'une fonction acide carboxylique en position deux et d'un atome d'iode en position trois pour synthétiser de nouveaux composés

⁸² (a) Sonogashira, K. *In Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon press: Oxford, UK, **1999**, 3, 521. (b) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.

⁸³ (a) Caachi, S.; Fabrizi, G.; Pace, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1001. (b) Caachi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L.; Pace, P. *Synlett* **1997**, 1363. (c) Kondo, Y.; Shiga, F.; Murata, N.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11803. (d) Iritani, K.; Matsubara, S.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1799.

⁸⁴ Inack-Ngi, S.; Rahmani, R.; Commeiras, L.; Chouraqui, G.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Abarbri, M.; Parrain, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351 (5), 779.

tricycliques porteurs d'un noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine selon le schéma de retrosynthèse ci-dessous.

Notons bien qu'à ce jour, aucune réactivité de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique n'a été décrite dans la littérature.

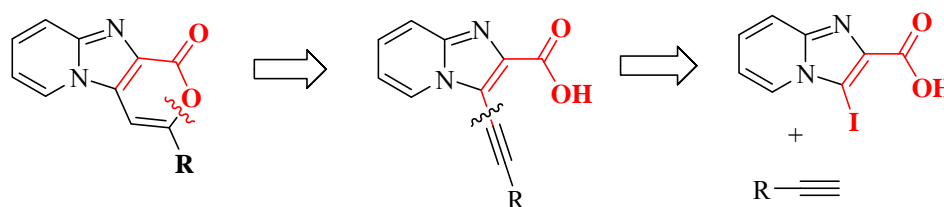


Schéma 48

En effet, l'utilisation des conditions décrites précédemment pour la synthèse de dérivés buténolides permet l'introduction d'un troisième cycle en position deux et trois du noyau d'imidazo[1,2-*a*]pyridine selon une séquence couplage/hétérocyclisation. Ce type de composés tricycliques a été très peu étudié dans la littérature alors qu'il pourrait amener à des activités pharmacologiques intéressantes.⁸⁵

Aucune synthèse de pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one à partir de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique n'a été décrite dans la littérature. Seul, un exemple de synthèse de pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one a été décrit par Bihel et al.⁸¹ à partir de 3-iodo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle. Cette synthèse a été réalisée en trois étapes :

- réaction de couplage de type Sonogashira en utilisant 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique d'éthyle comme substrat de base de départ,
- saponification du groupe ester de produit obtenu
- cyclisation intramoléculaire catalysée par le cuivre(I).

Dans ce chapitre, nous allons décrire la mise au point de la synthèse régiosélective de pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one à partir de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique en présence uniquement de sels de cuivre .

⁸⁵ Cao, R.; Yi, W.; Wu, Q.; Guan, X.; Feng, M.; Ma, C.; Chen, Z.; Song, H.; Peng, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6558.
(b) Cao, R.; Peng, W.; Wang, Z.; XU, A. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 479.

II. 1. Synthèse de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique **3**

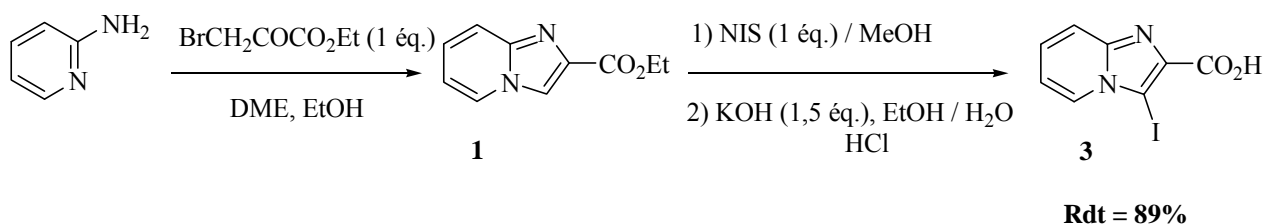


Schéma 49

Pour synthétiser l'acide **3** nous avons utilisé dans un premier temps la réaction de Tschitschibabin⁸⁶ permettant de synthétiser l'imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carboxylate d'éthyle à partir de la 2-aminopyridine, l'iodation en position trois de l'ester obtenue par le *N*-iodosuccinimide dans le méthanol,⁸⁷ suivie d'une saponification, ce qui permet l'accès facile à l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique **3** avec un rendement global de 89 %.

II. 2. Réactivité de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique : Synthèse de pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one.

II. 2. 1. Etude des paramètres de la réaction du couplage.

Afin d'optimiser les conditions expérimentales permettant d'obtenir les pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one à partir de l'acide **3** selon une séquence couplage/hétérocyclisation, nous avons fait varier différents paramètres comme le solvant, la quantité et la nature des sels de cuivre, la température de la réaction et la nature de la base. Le phénylacétylène est utilisé comme modèle d'alcyne vrai utilisé dans cette réaction.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

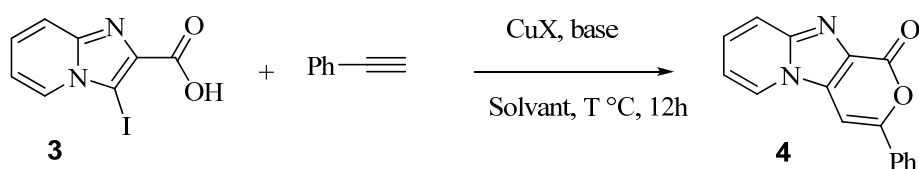


Schéma 50

⁸⁶ Tschitschibabin A.E. *Ber.*, **1925**, 58, 1704.

Tableau 1. optimisations des conditions réactionnelles pour la synthèse des 1*H*-pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridinone.

Entrée	Catalyseur (% mol)	base	solvant	Temps (h)	T°C	Rdt %
1	CuI (100%)	K ₂ CO ₃	DMF	12h	25	0
2	CuI (20%)	“	“	“	100	9
3	CuCl (100%)	“	“	“	“	33
4	CuBr (100%)	“	“	“	“	35
5	CuCN (100%)	“	“	“	“	29
6	Cu ₂ O (100%)	“	“	“	“	30
7	CuBr ₂ (100%)	“	“	“	“	8
8	CuI (100 %)	K₂CO₃	DMF	“	100	40
9	CuI (100%)	sans	“	“	100	0
10	CuI (100 %)	NaOH	“	“	“	10
11	CuI (100 %)	Cs ₂ CO ₃	“	“	“	12
12	CuI (100 %)	K ₃ PO ₄	“	“	“	9
13	CuI (100 %)	K ₂ CO ₃	DMSO	“	“	39
14	CuI (100 %)	“	Toluene	“	“	4
15	CuI (100 %)	“	THF	“	“	6
16	CuI (100%)	“	MeCN	“	“	7

⁸⁷ Hamdouchi, C.; de blas, J.; del Prado, M.; Gruber, J.; Heinz, B. A.; Vance, L. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 50.

Nature et quantité du sel de cuivre.

D'après les résultats obtenus, nous constatons que cette réaction du couplage/hétérocyclisation est sensible à la source du cuivre. En effet, les meilleurs résultats sont obtenus en présence des sels de cuivre (I), l'utilisation de sels cuivrique conduit à de très faibles rendements (entrée 7 Tableau 1). L'iodure de cuivre s'est révélé être le catalyseur de choix pour obtenir la pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one avec le meilleur rendement (entrée 8, Tableau 1). L'utilisation des autres sels de cuivre (I) conduit à un moins bon rendement (entrées 3-6, Tableau 1).

La quantité de réactif cuivreux joue un rôle primordial pour achever cette réaction de couplage/hétérocyclisation. Les résultats montrent que l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de CuI est indispensable pour effectuer cette réaction (entrée 8, Tableau 1). Une quantité de CuI inférieure à un équivalent se traduit par une chute de rendement.

Nature de base.

Après avoir testé plusieurs bases pour réaliser ce couplage/hétérocyclisation dans les meilleures conditions, nous avons constaté que l'utilisation de carbonate de potassium avec une quantité de 2 équivalents conduit à de meilleurs résultats (entrées 8 et 13, Tableau 1).

L'utilisation de bases comme NaOH, CsCO₃ et K₃PO₄ conduit à de faibles rendements (entrées 8 et 12, Tableau).

En absence de base, aucune réaction du couplage-hétérocyclisation n'a été observée (entrée 9, Tableau 2).

Choix du Solvant.

Divers solvants ont été employés, les meilleurs résultats ont été obtenus dans des solvants fortement polaires et aprotiques tels que le DMF et le DMSO (entrées 8 et 13, Tableau 1).

L'utilisation de solvants moins polaires comme le THF, l'acétonitrile ou le toluène, conduit à une chute considérable de rendement (entrées 14-16, Tableau 1).

La température.

La température est un paramètre crucial dans la réaction du couplage/hétérocyclisation. Le tableau 1 montre qu'il est nécessaire de chauffer à 100 °C pour qu'un taux de conversion soit total de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique. Aucune réaction n'est observée à température ambiante (entrée 1, Tableau 1).

II. 2. 2. Discussion et résultats

D'après les résultats obtenus il apparaît donc que les meilleures conditions expérimentales pour synthétiser les pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one, avec des rendements corrects sont l'emploi d'un équivalent d'alcyne vrai, 1 équivalent d'iodure de cuivre et deux équivalents de carbonate de potassium dans le diméthylformamide à 100 °C pendant douze heures.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 2 ci-dessous :

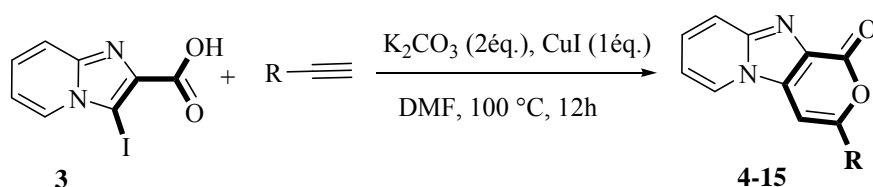

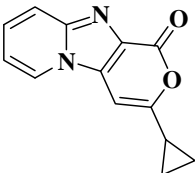
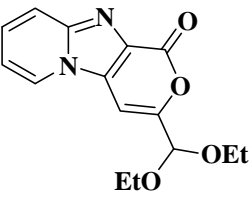
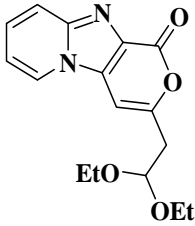
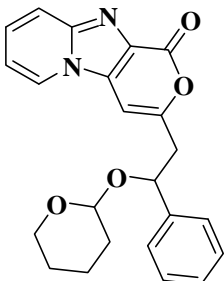
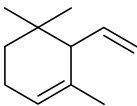
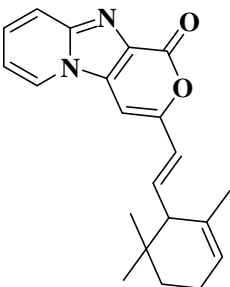
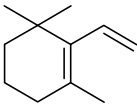
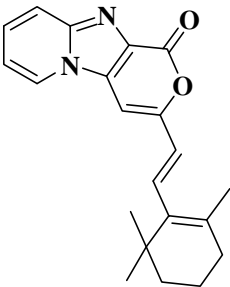
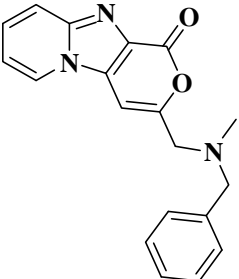
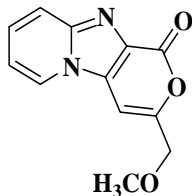


Schéma 51

Tableau 2 : Synthèse de pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one à partir de 3.

Entrée	R	Produit	N°	Rdt (%)
1	Ph		4	40
2	<i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄		5	41
3	CH ₃ -(CH ₂) ₈		6	66
4	CH ₃ -(CH ₂) ₅		7	50

5			8	62
6	$\text{CH}(\text{OEt})_2$		9	43
7	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OEt})_2$		10	45
8	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{OTHP}$		11	60
9			12	60
10			13	65
11	$\text{BnN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$		14	40

12	CH ₃ O-CH ₂		15	55
13	<i>m</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄		-	0
14	CH ₂ OH		-	0
15	CH ₂ CH(Ph)OH		-	0

Ce tableau montre que :

-La synthèse cupro-catalysée des pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-ones selon une réaction tandem de type couplage-hétérocyclisation est totalement régiosélective. Aucune trace des 1,3-diH-furano [3',4':4,5] imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-ones n'a été détectée.

-Des alcynes diversement substitués par des groupements alkyles, alcényles, alkoxys, amino, aryles.... ont été utilisés au cours de cette réaction.

-Dans le cas des alcynes aromatiques, l'introduction d'un groupement méthyle électrodonneur sur le noyau aromatique conduit à une variation non significative de rendement de la réaction. Malheureusement, lorsque le cycle aromatique est substitué par un groupe électro-attracteur comme NO₂, seules des traces du produit de couplage-hétérocyclisation sont obtenues (entrée 3, Tableau 2). Ceci pourrait s'expliquer par un affaiblissement de la densité électronique de la triple liaison ce qui rendrait plus difficile la complexation du cuivre par l'alcyne.

-D'après le Tableau n° 2, nous observons une difficulté à coupler des alcynes porteurs d'une fonction alcool libre (entrée 14, Tableau 2). Dans le cas de l'alcool propargylique par exemple (entrée quinze, Tableau 2), aucun produit de couplage/hétérocyclisation n'a été observé. La protection de l'alcool permet de rendre ce couplage possible et le produit est isolé avec un rendement de 60 % (entrée 8, Tableau 2). La présence d'une fonction alcool primaire semble bloquer le cuivre et l'empêche d'atteindre le site réactionnel.

-Des alcynes porteurs d'une fonction acétal ont été couplés avec de bons rendements sans que la fonction acétal ne soit affectée (entrées 6 et 7, Tableau 2).

-Des alcynes conjugués issus de l' α - et de la β -ionone (entrées 10 et 11, Tableau 2) ont été utilisés et ont conduit à la synthèse originale de nouveaux pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one avec une totale régiosélectivité et avec de bons rendements. La stéréochimie des doubles liaisons de produits obtenus demeure inchangée.

Conclusion :

Au cours de ce chapitre, nous avons développé une méthode efficace, douce, peu coûteuse et plus respectueuse de l'environnement pour la synthèse d'une nouvelle famille de pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one sans l'utilisation d'onéreux catalyseurs au palladium .

Cette voie de synthèse est totalement régiosélective et conduit en une seule étape selon une séquence couplage/hétérocyclisation à une variété de pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]-pyridin-1-one diversement substitués.

Les composés tricycliques obtenus pourraient présenter un potentiel intéressant, des essais biologiques peuvent être envisagés pour évaluer l'importance de ces nouvelles structures

III. Synthèse et réactivité cupro-catalysée des acide 3,6- ou 3,8-diiodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxyliques.

Les résultats obtenus précédemment pour la synthèse pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one permettent de mettre en évidence l'importance de la présence d'une fonction acide carboxylique en position adjacente par rapport à l'atome d'iode pour réaliser cette séquence de couplage/hétérocyclisation. Il nous a donc semblé important de tester cette même réactivité sur des imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxyliques porteurs d'un deuxième atome d'iode en position six ou huit. Dans un premier temps, décrivons la synthèse des acides 3,6 et 3,8-diiodoimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylique.

III. 1. Synthèse de l'acide 3,6- ou 3,8-diiodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

Pour préparer les acides 3,6 et 3,8-diiodoimidazo[1,2-a]pyridines-2-carboxyliques nous avons utilisé la même méthode utilisée précédemment pour la synthèse de l'acide **3** en partant cette fois-ci de la 2-amino pyridine substitués par un atome d'iode en position trois ou cinq⁸⁸.

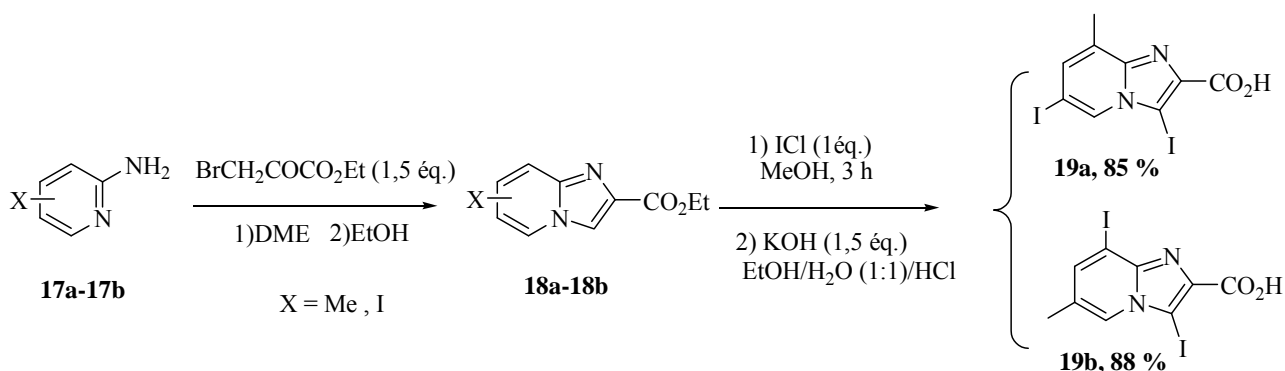


Schéma 52

⁸⁸ (a) Hand, E. S.; Paudler, W. W. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2900. (b) Gueiffier, A.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J. -C.; Kerbal, A.; Essassi, E. M.; Debouzy, J. -C.; Witvrouw, M.; Blache, Y.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J. -P. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 2856. (c) Gueiffier, A.; Mavel, S.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J. -C.; Witvrouw, M.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J. -P. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 5108. (d) Tomoda, H.; Hirano, T.; Saito, S.; Mutai, T.; Araki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1999**, *72*, 1327. (e) Ikemoto, T.; Wakimasu, M. *Heterocycles*, **2001**, *55*, 99. (f) Rydzkowski, R.; Blondeau, D.; Sliwa, H. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2527. (g) Löber, S.; Hubner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 97. (h) Katritzky, A. R.; Tmoshenko, D. O.; Monteux, D.; Vvedensky, V.; Nikonov, G.; Cooper, C. B.; Deshpande, M. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8059.

III. 2. Réactivité cupro-catalysée de l'acide 3,6-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique .

La réactivité des atomes d'iode en position trois et six a été testée dans les mêmes conditions décrites précédemment dans le cas de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique **3**.

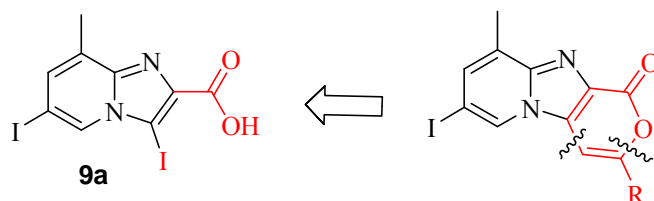


Schéma 53

Nous avons constaté que l'utilisation d'un équivalent d'alcyne vrai conduit à un mélange composé de trois produits résultant de la réactivité des deux atomes d'iode en position trois et six. Ainsi nous obtenons : Le produit de la réactivité régiosélective de l'iode en position trois conduisant au produit de couplage /hétérocyclisation. - le produit de couplage/hétérocyclisation et de substitution de l'iode en position six par le motif acétylénique.

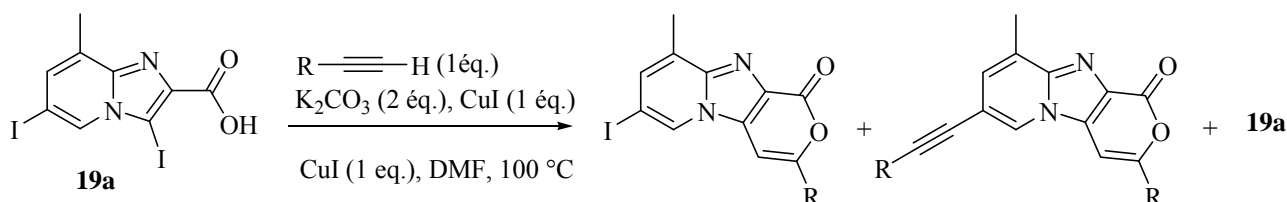


Schéma 54

Nous avons tenté d'effectuer cette réactivité d'une manière totalement régiosélective, mais quelles que soient les conditions utilisées, nous n'avons pas pu éviter la réactivité *insitu* de l'iode en position six. Nous avons émis l'hypothèse que l'introduction d'un cycle pyranone en position deux et trois de l'acide 3,6 diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique modifie la distribution électronique de la molécule obtenue et conduit à une activation de la liaison carbone-iode en position six. Les effets électroniques du noyau pyranone exaltent donc la réactivité de l'iode en six. Pour avoir un taux de conversion totale des substrats diiodés de départ, nous avons donc opéré avec un excès d'alcyne (2,5 éq.) en utilisant les conditions décrites précédemment. Les résultats obtenus sont issus d'une séquence comportant couplage/hétérocyclisation/substitution.

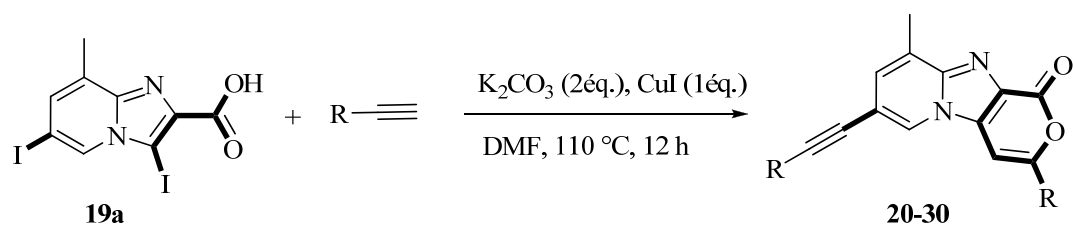

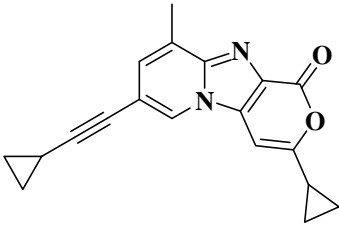
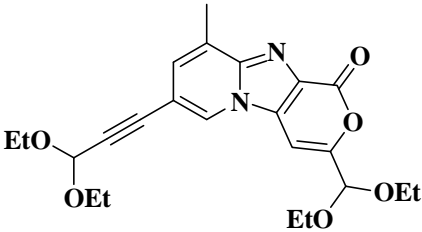
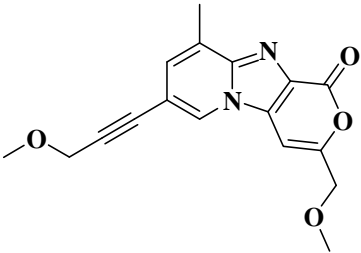
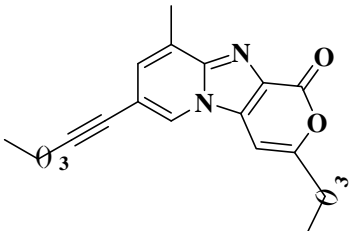
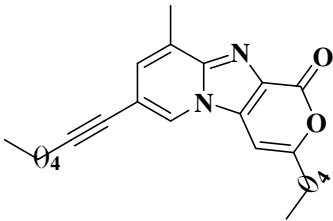
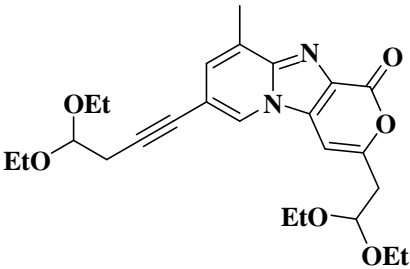


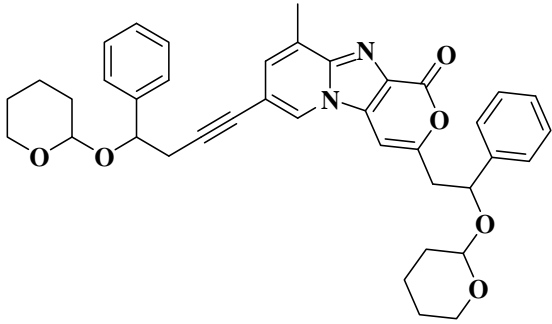
Schéma 55

Les produits obtenus sont regroupés dans le Tableau n° 3 ci-dessous

Tableau 3 : Synthèse de 6-alcynyl-1*H*-pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridinones

Entrée	R	Produit	N°	Rdt (%)
1	Ph		20	50
2	<i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄		21	48
3	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄		22	54
4	<i>p</i> -C ₅ H ₁₁ -C ₆ H ₄		23	66

5			24	56
6	$\text{CH}(\text{OEt})_2$		25	56
7	$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2$		26	30
8	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3$		27	42
9	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4$		28	49
10	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OEt})_2$		29	52

11	$\text{CH}_2\text{CH(Ph)OTHP}$		30	60
12	$\text{BnN(CH}_3\text{)CH}_2$	-		0
13	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	-		0
14	$(\text{CH}_3)_2\text{CH})_2\text{NCH}_2$	-		0

L'examen de tableau 3 montre que :

- La réaction est totalement régiosélective et seuls les cycles à six centres sont formés.
- Les 6-alcynyl-1*H*-Pyrano[3',4':4,5]Imidazo[1,2-*a*]Pyridinones obtenus n'ont jamais été décrits dans la littérature.
- Différents alcynes sont utilisés et permettent d'engendrer une variété de 6-alcynyl-1*H*-Pyrano[3',4':4,5]Imidazo[1,2-*a*]Pyridinones diversement substitués.
- Des alcynes porteurs d'une fonction acétal en position propargylique ou homopropargylique (entrées 6 et 10, Tableau 3) ont été utilisés sans que la fonction acétal ne soit affectée.
- L'utilisation d'alcynes aromatiques substitués en position méta ou para du noyau aromatique par des groupements alkyles modifient peu les rendements de la réaction (entrées 2-4, Tableau 3).
- Les alcynes porteurs d'un atome azote ne permettent pas la synthèse de 6-alcynyl-1*H*-Pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridinones. Le produit de départ est totalement récupéré. Ceci peut s'expliquer par une complexation de cuivre par l'atome d'azote ce qui l'empêche d'atteindre le site réactionnel et de contribuer à la réaction de couplage/heterocyclisation (entrées 12-14 Tableau 3).

III. 3. Réactivité Cupro-catalysée de l'acide 3,8-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

Après avoir montré qu'il était possible de réaliser une réaction « one-pot » selon une triple séquence couplage/hétérocyclisation/substitution dans le cas de l'acide 3,6-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique **19a**, nous avons envisagé d'étendre la méthode à l'acide 3,8-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique **19b**, afin de généraliser notre stratégie et de voir le comportement du deuxième atome d'iode en position 8.

En effet, l'utilisation d'un équivalent d'alcyne en présence de K_2CO_3 et d'un équivalent de CuI dans le DMF à 110 °C conduit aux mêmes résultats observés dans le cas de l'acide 3,6-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique **19a** sauf dans le cas du 3-méthoxyprop-1-yne ou nous observons uniquement la réactivité de l'iode en trois conduisant par un couplage suivi d'une hétérocyclisation (produit **34**). La réactivité des deux atomes d'iodes permet d'obtenir de nouveaux 8-alcynyl-1*H*-pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridinones, avec de bons rendements.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 4 ci-dessous.

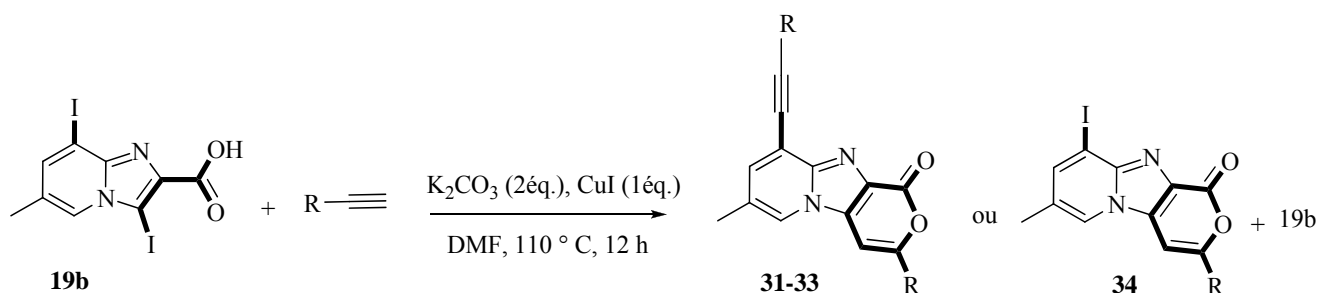
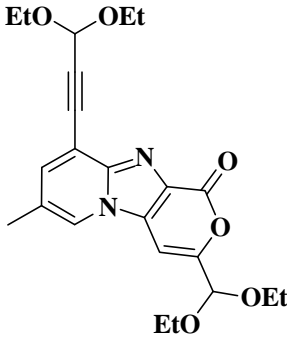
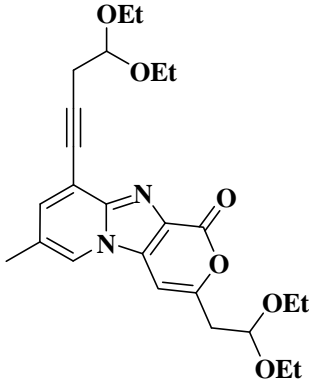
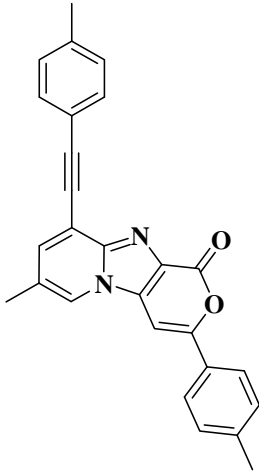
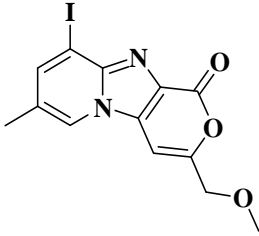


Schéma 56

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Synthèse de 8-alcynyl-1*H*-pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridinones

Entrée	R	Produit	N°	Rdt (%)
1	CH(OEt) ₂		31	54
2	CH ₂ -CH(OEt) ₂		32	50
3	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄		33	48
3	CH ₃ O-CH ₂		34	17

Ce tableau montre à nouveau le caractère totalement régiosélective de la réaction du couplage/hétérocyclisation puisque seul le cycle à six chaînons s'est formé selon une approche *endo-dig*. L'introduction d'une pyranone en position deux et trois du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine a permis aussi d'activer la liaison carbone-iode en position huit ce qui a permis d'introduire un motif acétylénique.

Des alcynes porteurs d'une fonction acétal en position propargylique ou homopropargylique ont été introduits avec de bons rendements sans que la fonction acétal ne soit affectée (entrées 1 et 2, Tableau 4). La substitution *in-situ* de l'atome d'iode en position huit dépend aussi de la nature d'alcyne utilisé puisque seule la réaction du couplage/hétérocyclisation a lieu dans le cas de méthoxypropyne (entrée 3, Tableau 4) ce résultat n'a pas été obtenu dans le cas de l'acide 3,6-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine **9a** ce qui montre la différence de réactivité entre l'atome d'iode en position six et l'atome d'iode en position huit dans nos conditions de la réaction de couplage/hétérocyclisation/substitution.

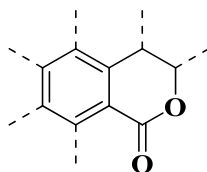
Après avoir développé la synthèse et la réactivité induite par les sels de cuivre (I) des acides imidazo[1,2-*a*]pyridines porteurs d'un seul atome d'iode en position trois ou deux atomes d'iode en trois et six ou trois et huit, nous allons nous intéresser dans le chapitre qui suit à la réactivité du système triiodés aromatiques porteur d'une fonction acide carboxylique.

Troisième partie

Réactivité régiosélective de l'acide 2,3,5-
triiodobenzoïque : Synthèse des isocoumarines

Réactivité régiosélective de l'acide 2, 3,5 triiodobenzoïque : Synthèse des isocoumarines

Introduction



Isocoumarine

Les isocoumarines ou 2-benzopyran-1(*IH*)-one, sont des composés largement étudiés. On les obtient soit par synthèse, soit par extraction de certaines plantes comme les Euphorbiaceae ou les Légumineuses.⁸⁹ Ce sont des composés d'intérêt thérapeutique, présents comme motif de base dans plusieurs produits naturels comme par exemple la coriandrine⁹⁰ (extrait des feuilles de la coriandre) qui est un agent antiviral et qui a montré une activité anti VIH-1 *in vitro*⁹¹, l'héliquinomycine⁹² qui est un inhibiteur de l'hélicase de l'ADN. On les retrouve aussi dans d'autres molécules naturelles comme le thunberginol B⁹³ ou la paepalantine⁹⁴ (Figure 7).

⁸⁹ a) Barry, R. D. *Chem. Rev.* **1964**, 64. b) Boulmann, F. *Phytochem.* **1976**, 15, 1318.

⁹⁰ Ceska, O.; Chaudhary, S.K.; Warrington, P.; Ashwood-Smith, M.J.; Bushnell, G.W.; Poulton, G.A. *Phytochem. Photobiol.* **1988**, 27, 208.

⁹¹ Hudson, J.B.; Graham, E.A.; Harris, L.; Ashwood-Smith, M.J. *Phytochem. Photobiol.* **1993**, 51, 491.

⁹² Chino, M.; Nishikawa, K.; Umekita, M.; Hayashi, C.; Yamazaki, T.; Tsuchida, T.; Sawa, R.; Hamada, H.Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1996**, 49, 752.

⁹³ (a) Takeuchi, N.; Murase, K.; Ochi, M.; Tobinaga, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 13, 593. (b) Yoshikawa, M.; Chatani, N.; Uchida, E.; Kobayashi, H.; Naitoh, Y.; Okuno, Y.; Murakami, N.; Yamahara, J. *J. Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 3352. (c) Yoshikawa, M.; Uchida, E.; Chatani, N.; Murakami, N.; Yamahara, J. *J. Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 3121. (d) Yoshikawa, M.; Harada, E.; Naitoh, Y.; Inoue, K.; Matsuda, H.; Shimoda, H.; Yamahara, J.; Murakami, N. *J. Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2225. (e) Stabile, P.; Mannina, L. *Tetrahedron.* **2003**, 59, 2067. (f) Ghulam, Q.; Nasim, H. R.; Syed, J. H. S. *ARKIVOC.* **2007**, Part (xiv), 12.

⁹⁴ (a) Menashe, N.; Reshef, D.; Shvo, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2912. (b) Menashe, N.; Shvo, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7434.

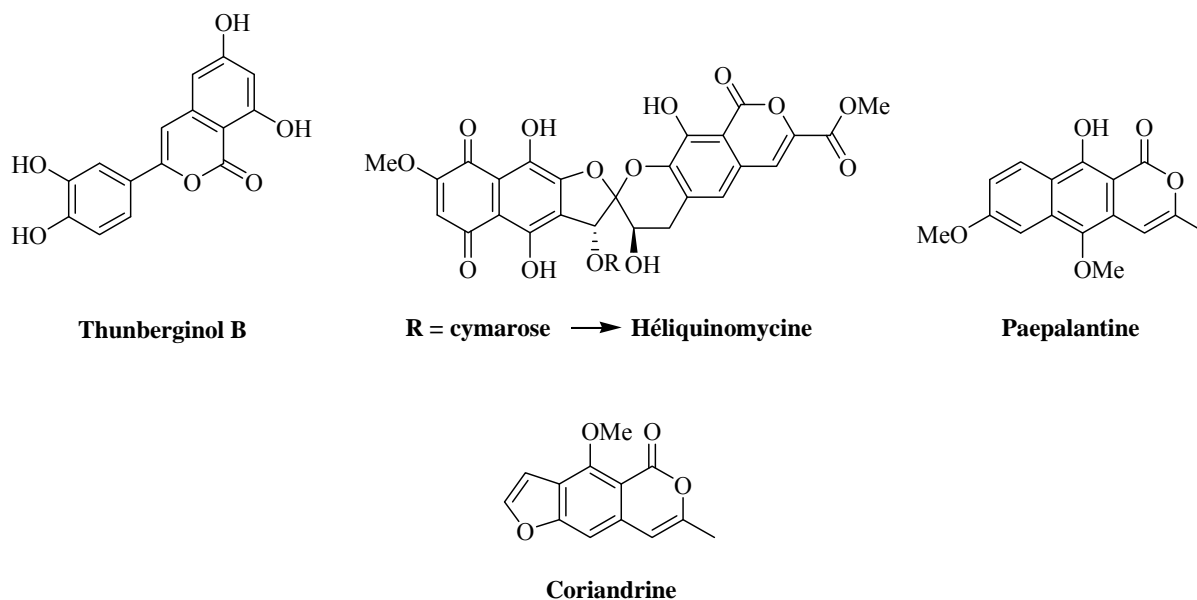


Figure 7

Les isocoumarines sont aussi présentes dans des composés ayant une activité anti-allergénique,⁹⁵ anti-microbienne,⁹⁶ anti-inflammatoire.⁹⁷ Elles peuvent être également toxiques contre les cellules leucémiques.⁹⁸ Les isocoumarines sont aussi utilisées dans le domaine cosmétique, en jouant le rôle d'absorbant des rayons ultra-violets.⁹⁹

⁹⁵ Matsuda, H.; Shimoda, H.; Yoshikawa, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1445.

⁹⁶ Yoshikawa, M.; Harada, E.; Naitoh, Y.; Inoue, K.; Mstsuda, H.; Shimoda, H.; Yamahara, J.; Murakami, N, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2225.

⁹⁷ Furuta, T.; Fukuyama, Y.; Asakawa, Y. *Phytochemistry*. **1986**, 25, 517.

⁹⁸ Umehara, K.; Matsumoto, M.; Nakamura, M.; Miyase, T.; Kuronyanagi, M.; Noguchi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 566.

⁹⁹ Okazaki, T, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **1988**, 6.

I. Rappels bibliographiques sur la synthèse d'isocoumarines

De nombreuses voies de synthèse d'isocoumarines ont été développées dans la littérature. Dans notre cas, nous nous limitons à la description de quelques synthèses les plus significatives. :

I. 1. Synthèse d'isocoumarines à partir de dérivés d'acide benzoïque porteurs d'une structure alcyne en position adjacente.

Généralement les synthèses décrites dans cette partie procèdent par une séquence de couplage carbone-carbone suivies d'une hétérocyclisation.

-Sakamoto et *al*¹⁰⁰ ont fait réagir le 2-halobenzoate d'éthyle ou le 2-halobenzonitrile avec des alcynes vrais dans les conditions de couplage de type Sonogashira pour introduire un acétylénique en position deux de la fonction ester ou nitrile, un traitement acide par la suite des 2-alkynylbenzoates obtenus permet d'obtenir des isocoumarines substituées en position trois avec des bons rendements (Schéma 57).

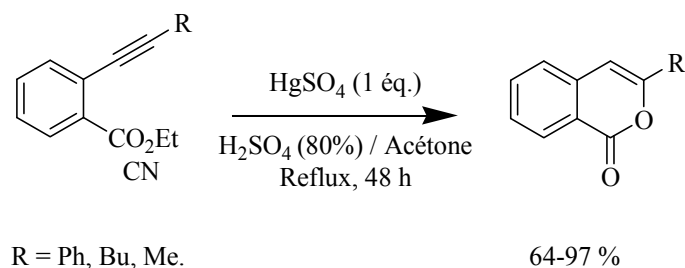


Schéma 57

-A partir de l'acide 2-iodobenzoïque et en utilisant les conditions de Sonogashira suivi d'une hétérocyclisation par les sels de zinc, Liao et *al*¹⁰¹, ont pu obtenir majoritairement des isocoumarines substituées en position trois, accompagnées de phthalides et d'isocoumarines substituées en position trois et quatre (Schéma 58).

¹⁰⁰ Sakamoto, T.; An-Naka, M.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2754.

¹⁰¹ Liao, H-Y.; Cheng, C-H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3711.

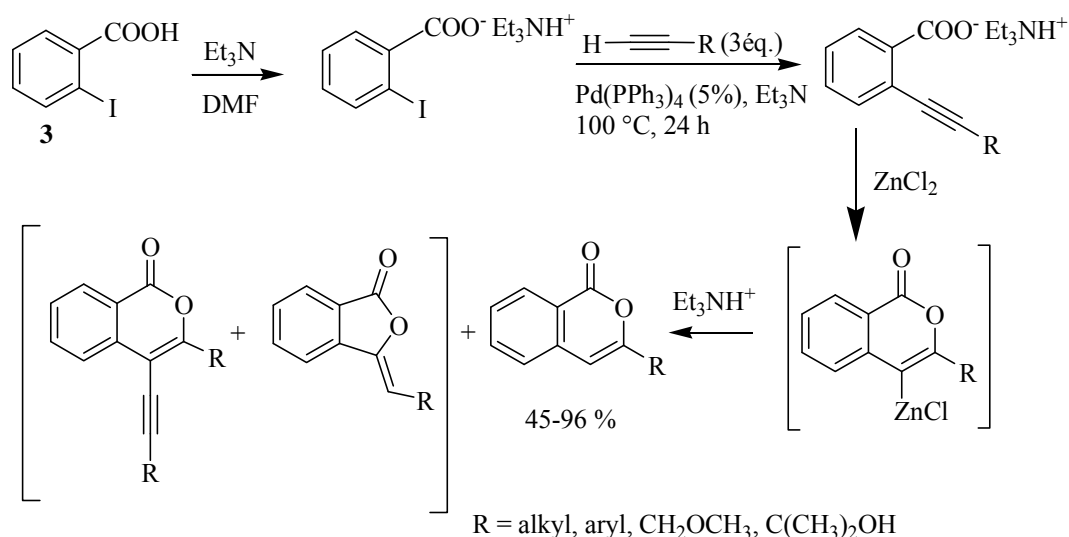


Schéma 58

Les auteurs ont constaté qu'en absence de la triéthylamine, les isocoumarines sont obtenues avec un rendement inférieur à 10%. En revanche, aucune réaction n'est observée en absence de Pd(PPh₃)₄ ou ZnCl₂.

-Dans le même ordre d'idée, Sashida et al¹⁰² ont préparé des isocoumarines substituées en position trois à partir des acides 2-alkynylbenzoïques en présence de sels de palladium(II) dans le THF à température ambiante (Schéma 59).

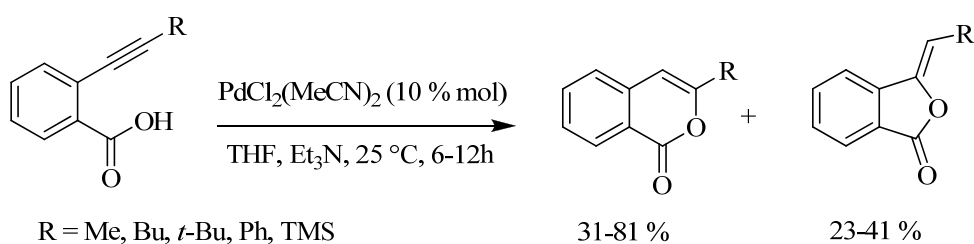


Schéma 59

¹⁰² Sashida, H.; Kawamukai, A, *Synthesis* **1999**, 7, 1145.

Les isocoumarines obtenues sont accompagnées de phthalides en proportion variable suivant la nature du substituant R de l'alcyne.

- Bellina et *al*¹⁰³ ont synthétisé en quatre étapes des phthalides et des isocoumarines substituées en position trois selon une approche pas totalement régiosélective à partir de dérivés de 2-hydroxybenzoate de méthyle (Schéma 60).

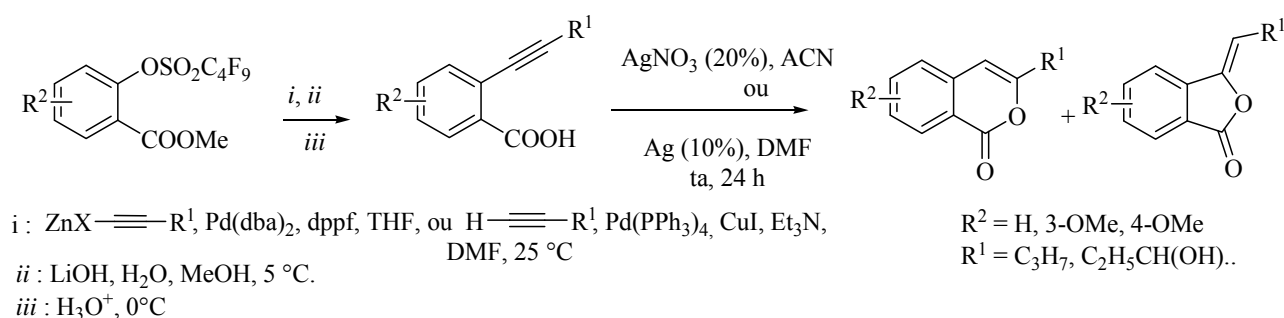


Schéma 60

I. 2. Synthèse d'isocoumarines par ouverture d'hétérocycle.

-Mal¹⁰⁴ a synthétisé des isocoumarines substituées en position trois à partir des indénones. Ces dernières sont oxydées par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence de carbonate de sodium (Na_2CO_3) pour conduire aux époxydes correspondants. Une pyrolyse sous vide suivie d'une réaction rétro Diels-Alder, fournissent les intermédiaires de type qui cyclisent pour donner les isocoumarines avec de bons rendements (Schéma 61).

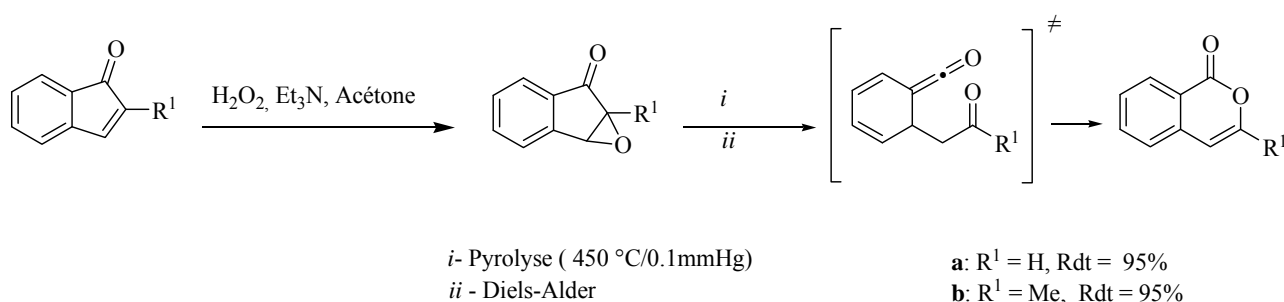


Schéma 61

¹⁰³ Bellina, F.; Ciucci, D.; Vergamini, P.; Rossi, R, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2533.

¹⁰⁴ Mal, D.; Bandyopadhyay, M.; Ghorai, S. K.; Datta, K, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3677.

-L'oxydation des isochromanes par le diméthyldioxirane (DMD) conduit à la formation de δ -cétoacides. Bovicelli¹⁰⁵ a pu montrer que les δ -cétoacides formés sont en équilibre avec les 3-hydroxy-4-hydroisocoumarines. Un traitement du mélange par du chlorure de phosphoryle permet d'accéder à des isocoumarines, avec des rendements quantitatifs suite à une déshydratation (Schéma 62).

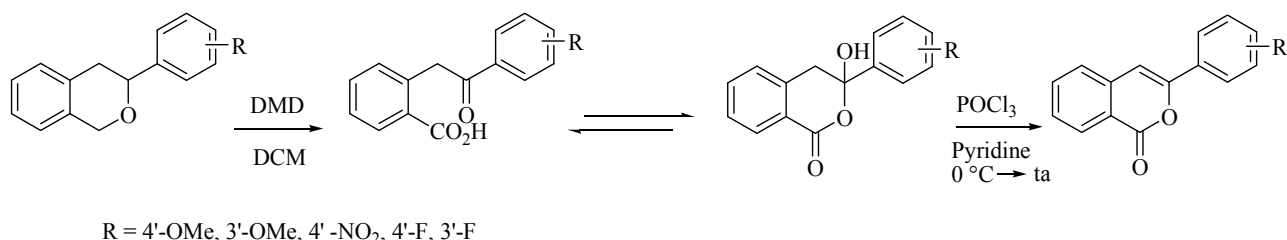


Schéma 62

-Récemment Kozlowski et al¹⁰⁶ ont synthétisé des isocoumarines diversement substituées à partir de l'acide opianoïque. Par une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons¹⁰⁷ entre un phosphonate et l'acide précédemment cité, on accède à un dérivé styrénique de type δ -alkoxyacide, qui cyclise en présence d'acide *para*-toluènesulfonique au reflux du toluène (Schéma 63).

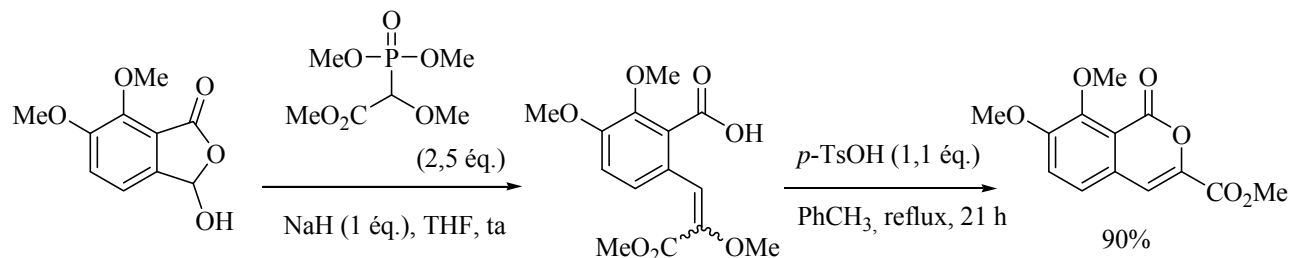


Schéma 63

I. 3. Synthèse d'isocoumarines par hydratation d'alcynes

Menashe et al¹⁰⁸ ont montré que l'hydratation d'alcynes portés par la structure benzonitrile en position deux, en présence d'acide formique et un catalyseur tel que le Ru₃(CO)₁₂ a permis la synthèse de 3-phénylisocoumarine avec un rendement de 66% à partir du (2-

¹⁰⁵ (a) Antonioletti, R.; Bovicelli, P.; Crescenzi, B.; Lupattelli, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6751. (b) Bovicelli, P.; Lupattelli, P.; Crescenzi, B.; Sanetti, A.; Bernini, R. *Tetrahedron.* **1999**, 55, 14719.

¹⁰⁶ . Lowell, A.N.; wall, P.D.; Waters, S.P.; Kozlowski, M.C. *Tetrahedron.* **2010**, 66, 5573.

¹⁰⁷ Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, J.H.G.; Klahre, G. *Ber.*, 1959, 92, 2499. Wadsworth Jr., W.S.; Emmons, W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733.

¹⁰⁸ Menashe, N.; Shvo, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7434.

cyanophényl)phénylacétylène. Malheureusement cette méthode ne permet pas la synthèse d'une variété d'isocoumarines (Schéma 64).

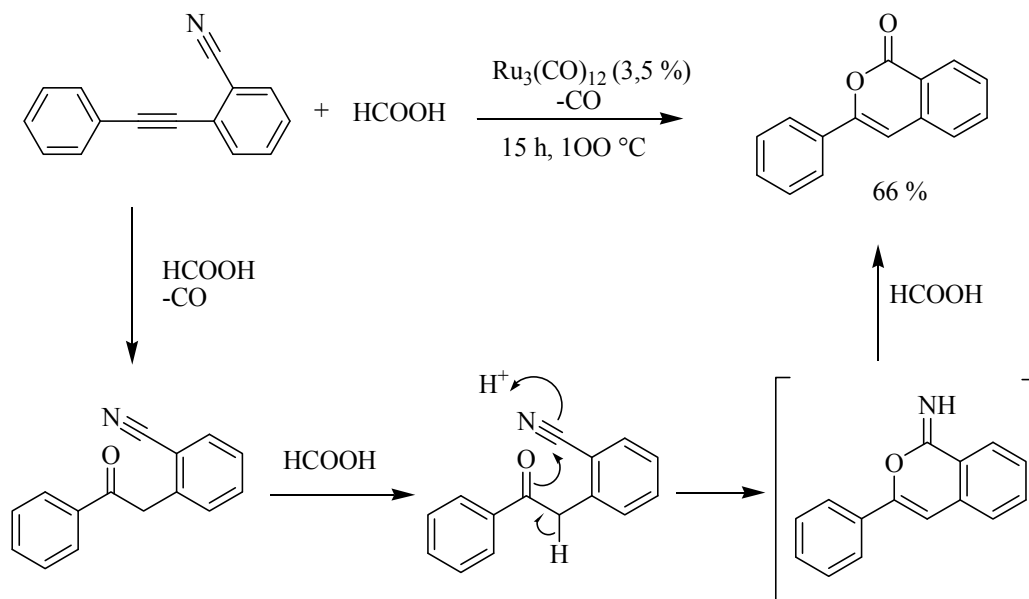
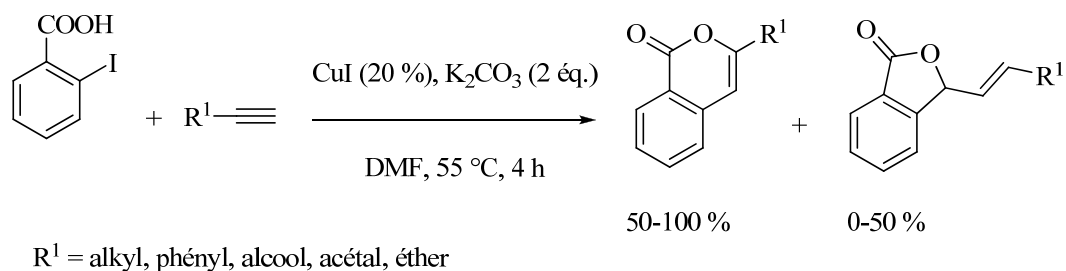


Schéma 64

I. 4. Acquis du laboratoire

Des travaux antérieurs réalisés au laboratoire,¹⁰⁹ ont montré que l'opposition d'un acide β -iodé- α , β -insaturé à un alcyne vrai en présence de sel de Cu(I) et sans complexe du palladium, conduit d'une manière totalement régiosélective aux cycles à cinq chaînons avec un bon rendement. L'extension de la méthode aux acides 2-iodobenzoïques se traduit par une inversion de régiosélectivité et conduit à la formation majoritaire des dérivés benzopyran-2-ones (Schéma 65).

¹⁰⁹ Inack-Ngi, S.3.; Rahmani, R.; Commeiras, L.; Chouraqui, G.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Abarbri, M.; Parrain, J.-L., *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351.

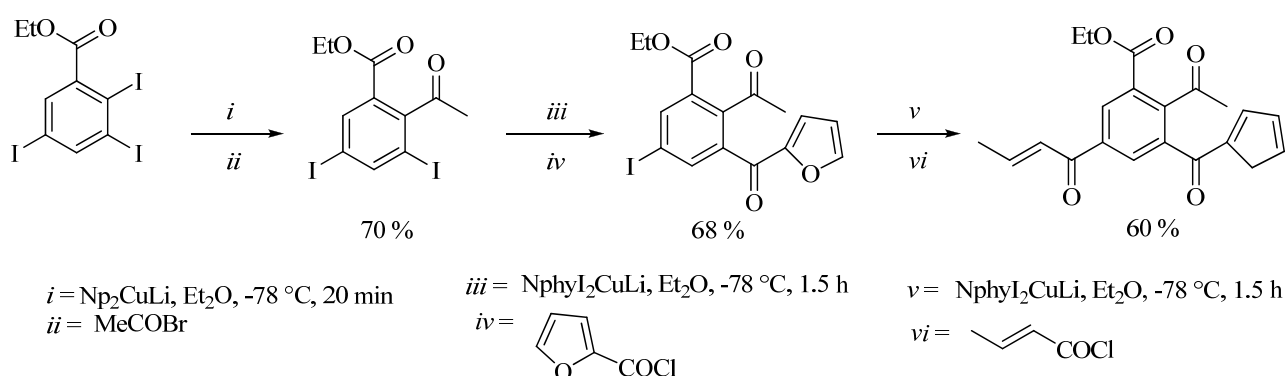


Sch\u00e9ma 65

En s'inspirant des r\u00e9sultats obtenus en deuxi\u00eame partie dans laquelle l'utilisation d'alcyne vrais d'une base et en pr\u00e9sence des sels de cuivre (I) a permis la r\u00e9activit\u00e9 des deux atomes d'iode en position trois et six se traduisant par une triple s\u00e9quence couplage/h\u00e9t\u00e9rocyclisation/substitution.

Il nous a donc apparu int\u00e9ressant d'\u00e9tudier la r\u00e9activit\u00e9 de l'acide 2,3,5-triiodobenzo\u00efque dans les conditions d\u00e9crites pr\u00e9c\u00e9demment et de voir le comportement des trois atomes d'iode.

Notons qu'\u00e0 ce jour, aucune r\u00e9activit\u00e9 de l'acide 2,3,5-triiodobenzo\u00efque n'a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e, en revanche la r\u00e9activit\u00e9 r\u00e9gios\u00e9lective de l'ester correspondant a fait l'objet de quelques travaux, notamment ceux de Knochel,¹¹⁰ (Sch\u00e9ma 66). En effet, Knochel a montr\u00e9 qu'il \u00e9tait possible de r\u00e9aliser la substitution successives des trois atomes d'iode en utilisant les r\u00e9actions d'\u00e9change halog\u00e8ne-m\u00e9tal. Ses \u00e9changes r\u00e9gios\u00e9lectifs ont \u00e9t\u00e9 mis en \u00e9vidence par des pi\u00e9geages \u00e9lectrophiles



Sch\u00e9ma 66

II. Nos résultats

Afin d'étendre le champ d'application de notre méthode et de réaliser la synthèse de nouveaux hétérocycles originaux, nous nous sommes donc intéressés à la réactivité régiosélective de l'acide 2,3,5-triodobenzoïque. L'objectif étant d'effectuer la substitution successive des trois atomes d'iode et d'élaborer de nouvelles structures.

II. 1. Réactivité du premier atome d'iode de l'acide 2,3,5-triodobenzoïque

Nous avons étendu la méthode utilisée précédemment dans le cas de la synthèse des 1*H*-pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridinones à l'acide 2,3,5-triodobenzoïque pour tenter d'effectuer la substitution l'atome d'iode en ortho de la fonction acide carboxylique.

En effet, la réactivité de l'acide 2,3,5-triodobenzoïque en présence d'un alcyne vrai (1,1 éq.), de CuI (30 %) et de carbonate de potassium (2 éq.) dans le DMF conduit après une séquence de couplage/hétérocyclisation à la synthèse de nouvelles isocoumarines substituées en position trois. (Schéma 67).

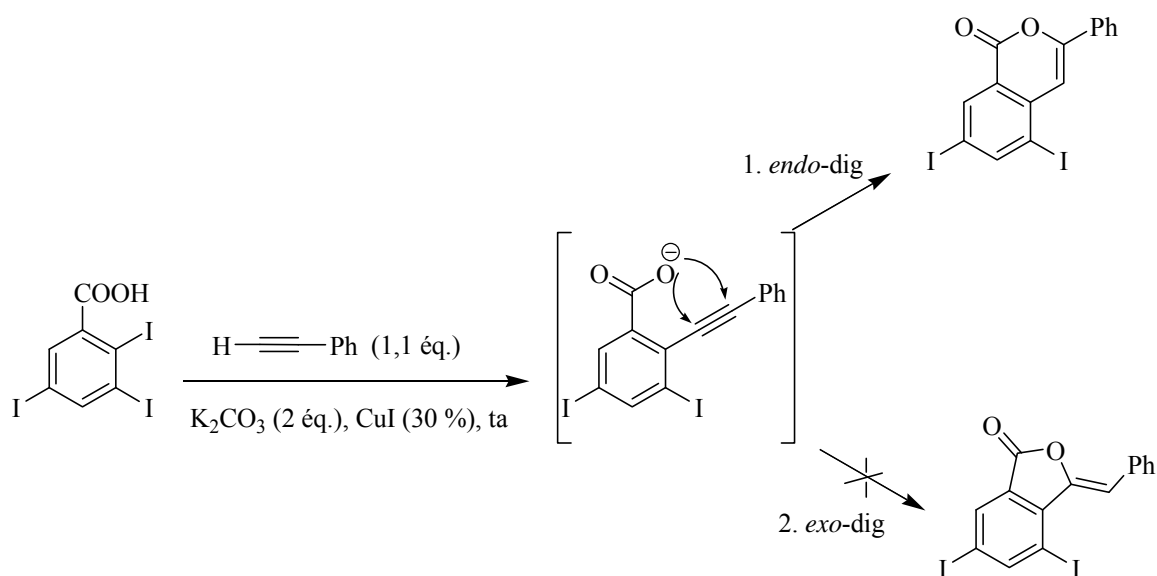


Schéma 67

¹¹⁰ Yang, X.; Rotter, T.; Piazza, C.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1229.

Le spectre RMN du proton ne permettant pas avec certitude de différencier les isocoumarines des phthalides puisque les mêmes types de signaux sont attendus en RMN du proton pour les deux structures. Cependant, les analyses infrarouges nous montrent des bandes d'absorption ($\nu_{C=O}$) vers 1735 cm^{-1} caractéristiques d'une absorption d'un groupement carbonyle d'une structure isocoumarine. Le groupement carbonyle d'un dérivé phthalide absorbe en infrarouge à des valeurs supérieures à 1760 cm^{-1} .

Afin de généraliser notre méthode, une variété d'alcyne vrais a été utilisée et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau n° 5 ci-dessous.

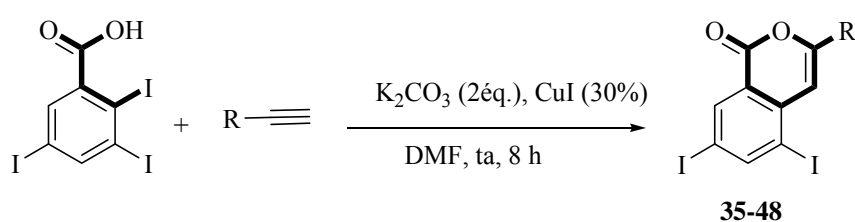
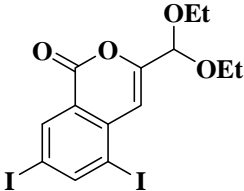
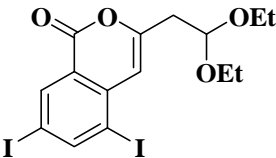
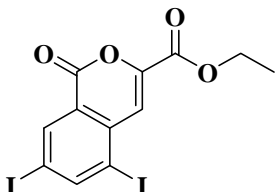
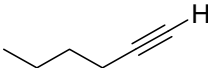
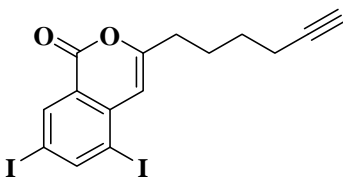
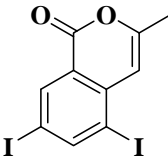
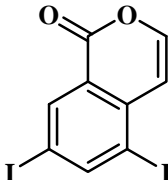
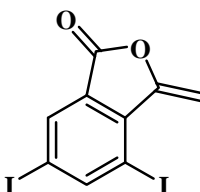
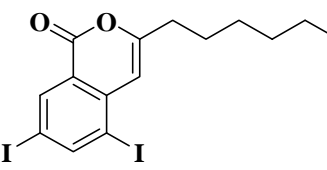
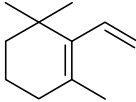
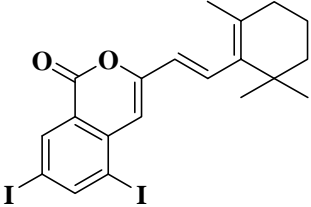
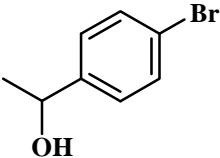
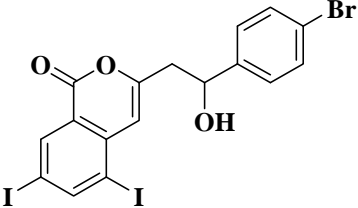
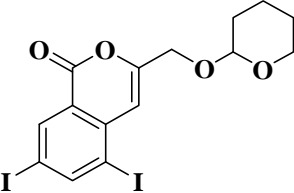


Schéma 68

Tableau 5 : Synthèse de 5,7-diiodoisocoumarines substituées en position 3.

Entrée	R	Produit	N°	Rdt (%)
1	Ph		35	96
2	CH ₃ -(CH ₂) ₃		36	60
3	CH ₃ O-CH ₂		37	77

4	$\text{CH}(\text{OEt})_2$		38	32
5	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OEt})_2$		39	31
6	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$		40	10
7			41	38
8	CH_2COOH		42	24
9	$(\text{CH}_3)_3\text{Si}$		43	10
			44	8
10	$n\text{-CH}_3\text{-(CH}_2)_5$		45	50

11			46	90
12			47	64
13	$\text{CH}_2\text{CH(Ph)OTHP}$		48	93

Les résultats figurants dans ce tableau, montrent que :

-L'utilisation de CuI (30 %) et d'alcynes vrais (1,1 éq.), permet la séquence couplage/hétérocyclisation tout en préservant les deux atomes d'iode en position trois et cinq.

-Les isocoumarines sont diversement substituées en position 3 et porteuses de deux atomes d'iode en position cinq et sept sur le noyau aromatique.

-La souplesse de notre méthode ainsi que les conditions expérimentales douces permettent une grande tolérance *vis-à-vis* de groupements fonctionnels comme les fonctions de type acétal, éther, ester, et alcool, ...

-Dans le cas d'un diyne, seule une triple liaison a réagit (entrée 7, Tableau 5) et conduit à la formation d'isocoumarine substituée en position trois par un groupement alcynyle avec un rendement de 38%.

-Dans le cas de l'acide but-3-ynoïque comme alcyne vrai, la réaction de couplage/hétérocyclisation est accompagnée d'une décarboxylation spontanée (entrée 8, Tableau 5).

-Dans le cas du triméthylsilylacétylène, un mélange de deux regioisomères (isocoumarine/phthalide), issus des deux modes de cyclisation avec une totale desilylation. Les deux hétérocycles obtenus ont été séparés, et isolés avec des rendements respectifs de 8 et 10 %.

-L'utilisation d'une ényne issue de la β -ionone (entrée 11, Tableau 5) permet d'accéder à une isocoumarine originale avec un très bon rendement et avec rétention de la configuration de la double liaison.

Conclusion

Au cours de cette partie, nous avons montré que l'utilisation des conditions douces, économiquement acceptables, et sans la présence de complexe de transition comme le palladium, permet une réactivité totalement régiosélective de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque en présence d'alcynes vrais et d'iodure cuivreux, conduisant ainsi à des isocoumarines originales avec de bons rendements. La souplesse de la méthode utilisée permet une grande tolérance *vis-à-vis* d'un nombre important de fonctions chimiques comme l'ester, l'acétal, l'alcool....

Les deux autres atomes d'iodes présents sur le noyau aromatique seront l'objet dans le chapitre suivant d'une nouvelle étude de réactivité afin de tester leur substitution régiosélective et d'accéder à un large panel d'isocoumarines diversement substituées.

II. 2. Réactivité régiosélective de 5,7-diiodoisocoumarine

Pour tester la réactivité des atomes d'iode en position cinq et sept de l'isocoumarine, nous avons choisi de travailler avec le 3-phényl-5,7-diiodoisocoumarine **35**.

II. 2. 1. Réactivité du 3-phényl-5,7-diiodoisocoumarine.

II. 2. 1. 1. Couplage de type Sonogashira

Après avoir fait réagir régio et stéréosélectivement l'atome d'iode en position deux de la fonction acide, nous allons maintenant nous consacrer à la réactivité des deux autres atomes d'iode restant.

Nous avons choisi d'abord de tester cette réactivité des deux atomes d'iode restant dans les conditions de couplage de type Sonogashira.¹¹¹ En effet, le couplage de 3-phényl-5,7-diiodoisocoumarine **35** avec le 3-méthoxyprop-1-yne (1,1 éq.) en présence de CuI (10 mol %), de triéthylamine, de dichloro(bis)triphénylphosphine palladium (II) dans le DMF à température ambiante conduit à un mélange de quatre produits que nous avons réussi à séparer et à identifier (par RMN NOESY). Ce mélange est composé : de 30% de produit de départ **35** et de trois produits **49**, **50**, **51** issus de la mono ou de la disubstitution des deux atomes d'iode dans un rapport respectif de 17, 30 et 23 %.

L'utilisation de deux équivalents d'alcyne vrai à température ambiante conduit au même mélange de produits dans des proportions similaires. Les proportions obtenues des produits de substitution d'atomes d'iode sont mentionnées dans le schéma ci-dessous :

¹¹¹ a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467. (b).Sonogashira, K, *Comprehensive Organic Chemistry*, B. M. Trost, Pergamon, Oxford **1991**, 3, 521. (c) Siemens, P.; Livingston, R. C.; Diedrich, F. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2632.

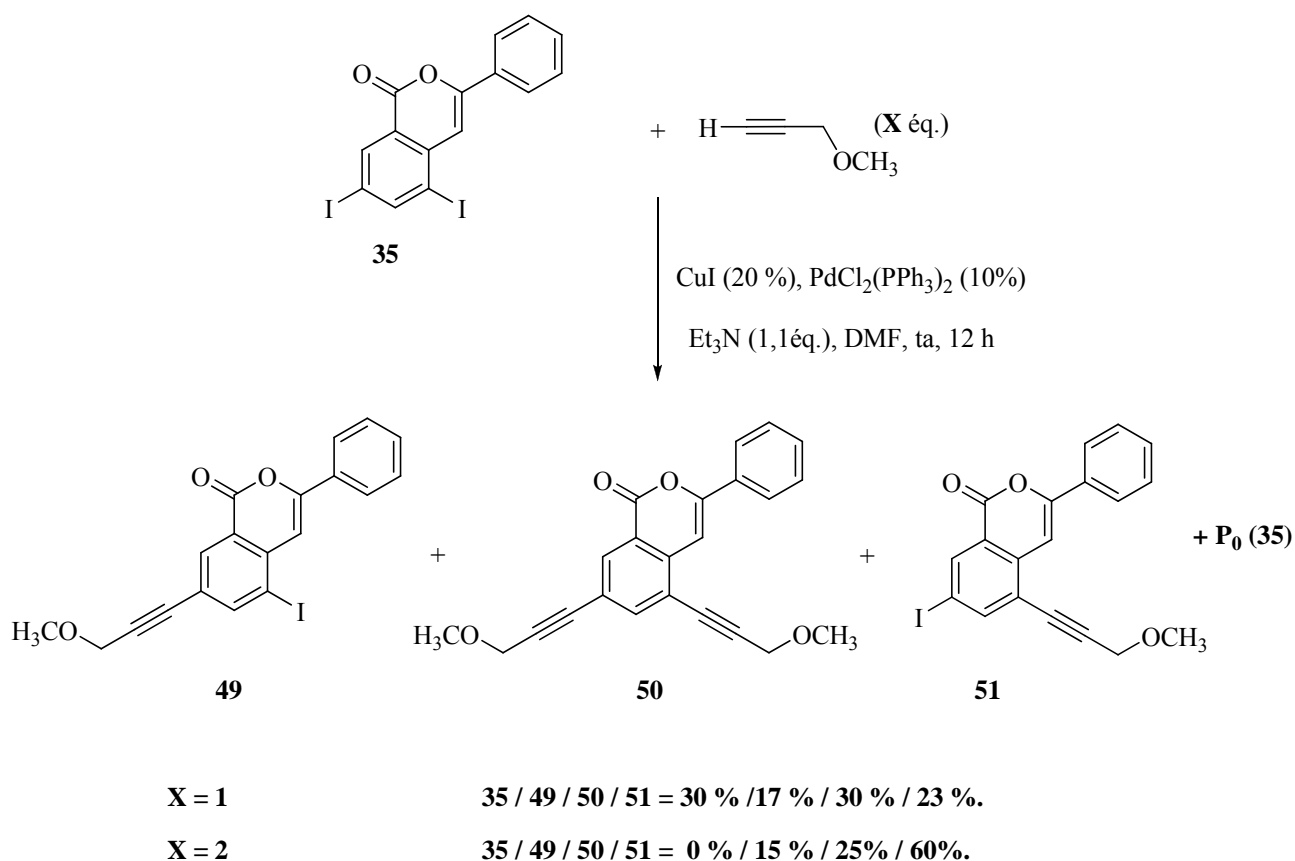


Schéma 69

Les résultats obtenus montrent que les conditions de Sonogashira ne permettent pas une réactivité totalement régiosélective des deux atomes d'iode.

II. 2. 1. 2. Réactions de double substitution.

Vu les résultats obtenus précédemment, nous avons décidé d'opérer avec un large excès d'alkyne (3-4 éq.) dans les conditions de Sonogashira. Cette réaction se traduit par un bis-couplage selon le schéma ci-dessous.

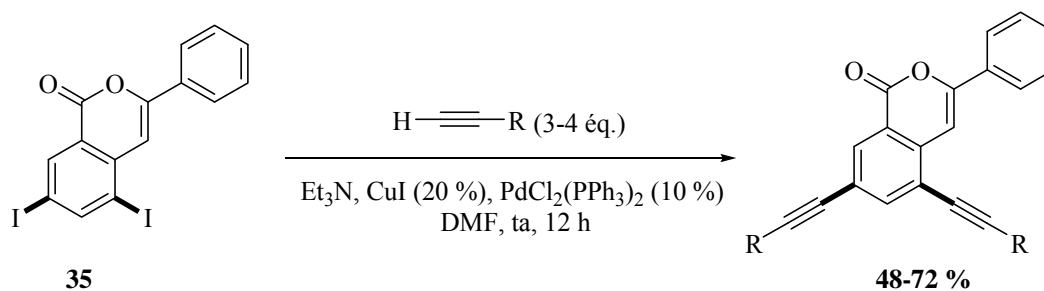
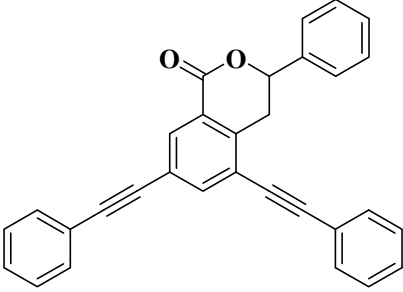
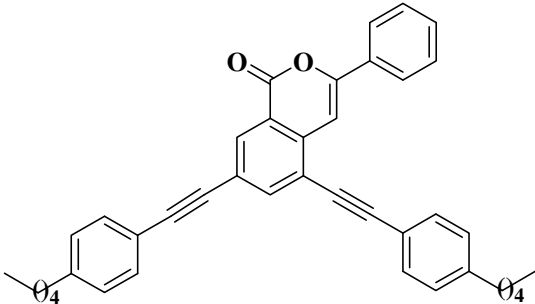
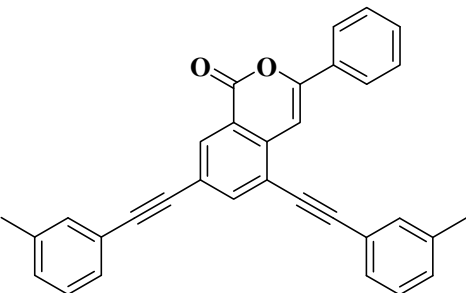
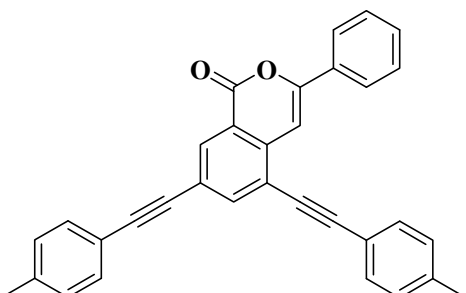


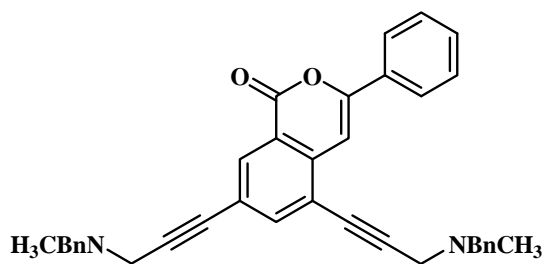
Schéma 70

Différents types d'alcynes vrais ont été condensés et les résultats sont regroupés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Synthèse des 5,7-bis alcynyl-3-phényl-isocoumarines.

Entrée	R	Produit	N°	Rdt (%)
1	Ph		52	60
2	<i>p</i> -CH ₃ -(CH ₂) ₄ Ph		53	56
3	<i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄		54	55
4	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄		55	62

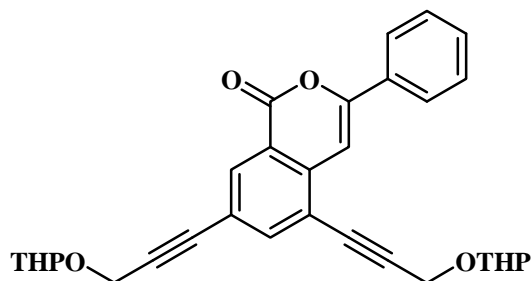
5

 $\text{BnN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 

56

61

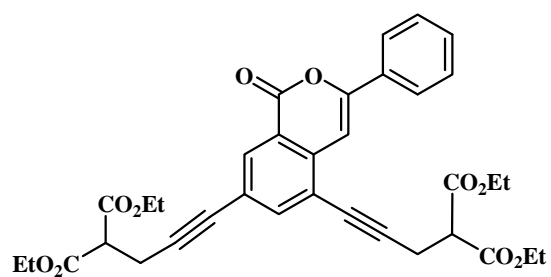
6

 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{OTHP}$ 

57

68

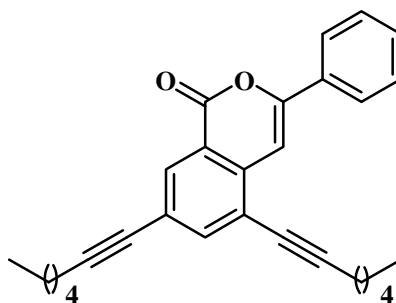
7



58

70

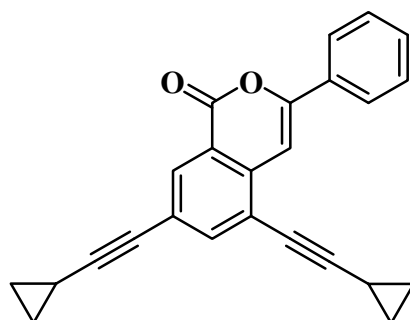
8

 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4$ 

59

48

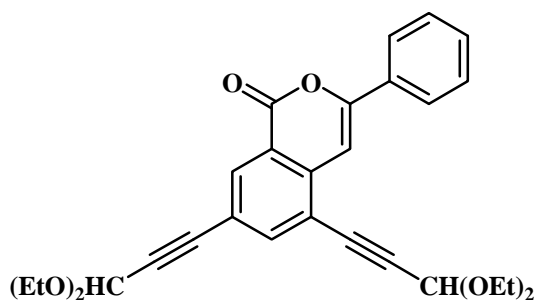
9



60

58

10

CH(OEt)₂

61

72

Le Tableau 6 montre qu'une variété d'isocoumarines originales substituées en position trois, cinq et sept, a été synthétisée.

-Les isocoumarines substituées en position cinq et sept par des dérivés de phénylacétylène ont été obtenues avec de bons rendements (entrées 1-4, Tableau 6). La position de substituant sur le noyau aromatique de phénylacétylène conduit à une variation non significative de rendement de la réaction.

-Des alcynes porteurs d'une fonction acétal en position propargylique ou homopropargylique (entrées 6-10, Tableau 6) ou d'une fonction malonate (entrée 7, Tableau 6) ont été couplés et conduisent à des produits de bis couplage avec de bons rendements.

En résumé, nous avons développé une approche originale permettant de synthétiser des isocoumarines de type 5,7-bis alcynyl-3-phényl-isocoumarine avec de bons rendements et avec une grande tolérance *vis-à-vis* de groupements fonctionnels.

II. 3. Réactivité de l'acide 2,3,5 triiodobenzoïque en présence d'une amine comme nucléophile et des sels de cuivre (I)

Afin de tester l'influence de la présence de la structure pyranone sur la réactivité des deux autres atomes d'iode, nous avons décidé de modifier les conditions de réaction en opérant en présence d'une amine primaire comme nucléophile.

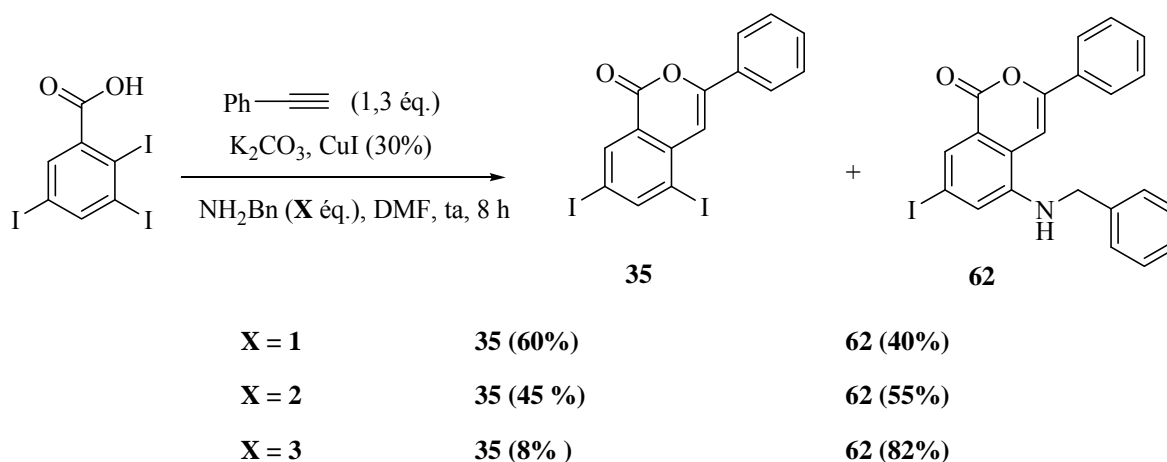


Schéma 71

Effectivement, l'utilisation d'une quantité de un à trois équivalents d'amine dans le milieu réactionnel nous a permis d'observer la formation d'un mélange, composé de produit de couplage/hétérocyclisation **35** et de produit de couplage/hétérocyclisation/amination **62** traduisant la réactivité de l'atome d'iode en position cinq. Cette régiosélectivité a été déterminée par RMN NOESY (Figure 8) et se confirme par la structure RX.

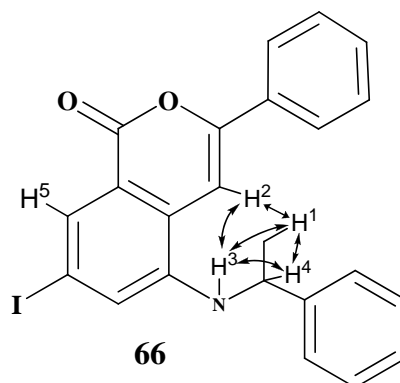


Figure 8

Comme le montre la Figure 8 du composé **66**, la présence de deux tâches de corrélation de NOESY (voir annexe) (entre H¹ et H², entre H³ et H²) et l'absence de tâche de corrélation de NOESY (entre H¹ et H⁵) confirme cette régiosélectivité.

Afin d'avoir une transformation totale et de généraliser notre méthode, nous avons opéré avec différentes amines en utilisant une quantité de quatre équivalents.

Les résultats obtenus sont illustrés dans le Tableau 7 ci-dessous :

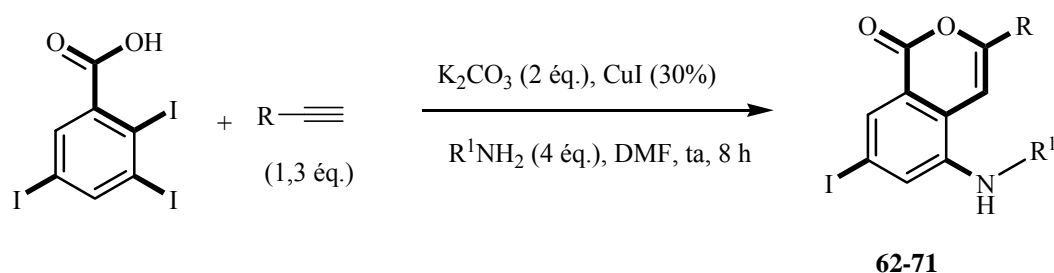
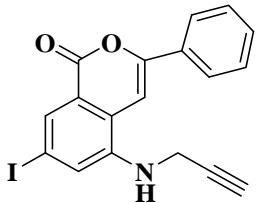
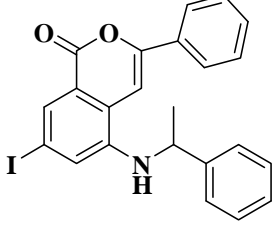
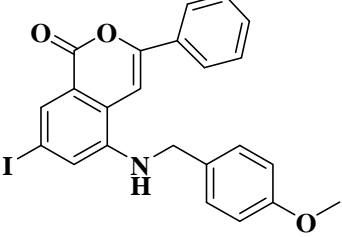

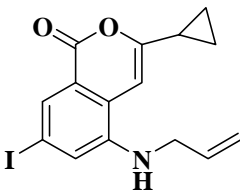

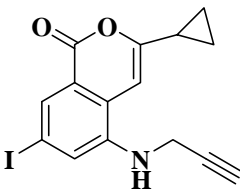
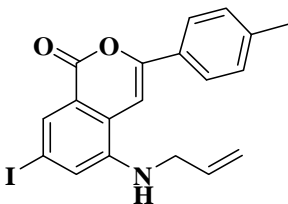
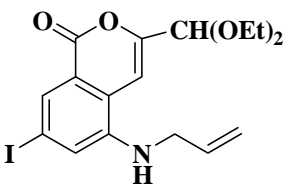
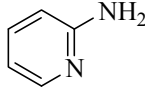


Schéma 72

Tableau 7 : Synthèse des 3-alkyl (aryl,...)-5-alkylamino-7-iodoisocoumarines.

Entrée	R	R ¹	Produit	N°	Rdt %
1	Ph	Bn		62	54
2	Ph	<i>n</i> -Bu		63	70
3	Ph	CH ₂ -CH=CH ₂		64	64

4	Ph	$\text{H}_2\text{C}\equiv$		65	69
5	Ph	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$		66	59
6	Ph	<i>p</i> . $\text{CH}_3\text{O}-\text{Bn}$		67	46
7		$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$		68	49
8		$\text{H}_2\text{C}\equiv$		69	51
9	<i>p</i> - $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$		70	71
10	$\text{CH}(\text{OEt})_2$	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$		71	62
11	Ph	Ph	35 (70%)		0
12	Ph		35 (61 %)		0

-L'utilisation d'un large excès d'amine (quatre éq.) permet l'obtention unique de 3-alkyl(aryl,...)-5-amino-7-iodoisocoumarines. Aucune réactivité de l'iode en position sept n'a été observée.

-La souplesse de notre méthode permet d'introduire efficacement différents substituants en position trois et cinq de l'isocoumarine.

-Des groupements alkyle, hétéroalkyle, aryle, ont été introduits en position trois ainsi que différentes amines primaires (benzylamine, allylamine, propargylamine,...) ont été condensées pour réaliser la substitution régiosélective de l'iode en position cinq. Toutefois, les amines aromatiques n'ont montré aucune réactivité dans cette réaction et seul le produit de couplage/hétérocyclisation est obtenu **35** (entrées, 11-12, Tableau 7).

Afin de mieux comprendre le rôle des sels de cuivre (I) dans cette réaction d'amination, nous avons réalisé la réaction d'amination sur le produit **35** en utilisant la butylamine et en l'absence de catalyseur au cuivre. Nous n'avons pas constaté de réaction d'amination dans ces conditions. En revanche l'addition de CuI (30 % mol) permet de réaliser cette réaction d'amination avec un bon rendement (76 %) (Schéma 73).

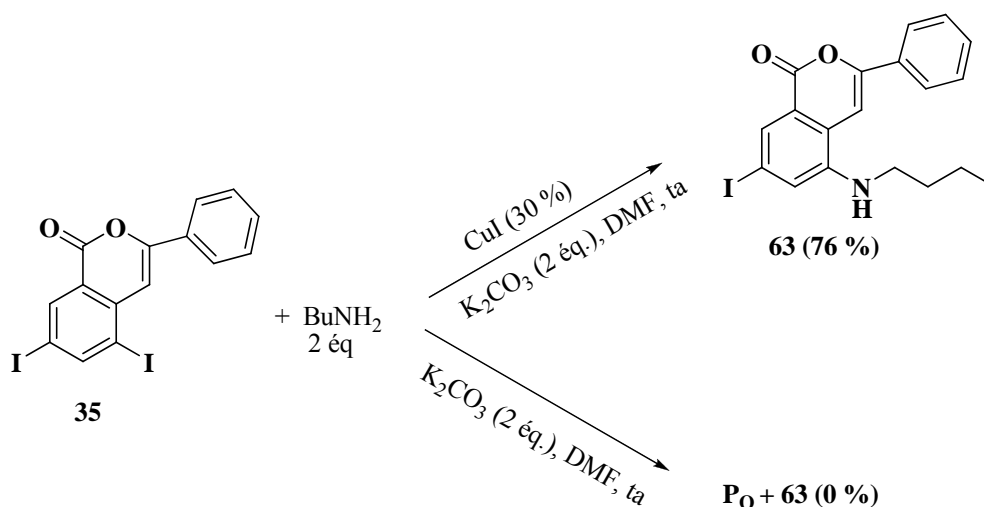


Schéma 73

En résumé, nous avons donc développé une approche économique, souple et peu coûteuse pour synthétiser des isocoumarines diversement substituées en position trois et cinq selon une séquence couplage/hétérocyclisation/amination

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons réussi à développer des synthèses régiosélectives d'isocoumarines par une succession de réactivité d'atomes d'iode à partir de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque en présence des sels de cuivre (I) et en l'absence de complexe au palladium.

Un choix approprié des conditions de réaction permet d'accéder à un large panel d'isocoumarines substituées en position trois, cinq et sept.

La réaction d'hétérocyclisation est totalement régiosélective puisqu'aucune trace de dérivé phthalide n'a été observée.

L'introduction d'une fonction amine primaire permet de réaliser une substitution *in-situ* de l'atome d'iode en position cinq et d'accéder ainsi à une nouvelle famille d'isocoumarines avec un moindre coût. Il sera intéressant d'utiliser d'autres nucléophiles que les amines dans le milieu comme les thiols par exemple afin d'étudier les limites de cette réaction.

Quatrième partie

Synthèse et réactivité cupro-catalysée des dérivés
du 2-iodobenzènesulfonamides

Synthèse et réactivité cupro-catalysée des dérivés du 2-iodo benzènesulfonamides

Introduction.

Les arylsulfonamides sont des composés importants, en particulier dans la recherche pharmaceutique. Un certain nombre d'entre eux ont montré des activités biologiques importantes. Par exemple dans la classe des agents anti-arythmiques de classes III,¹¹² comme le Sotalol,¹¹³ le Sematilide,¹¹⁴ le E-4031,¹¹⁵ les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse,¹¹⁶ les antagonistes non peptidiques des récepteurs de la vasopressine et des inhibiteurs de la protéase du VIH du type 1¹¹⁷ (Figure 9).

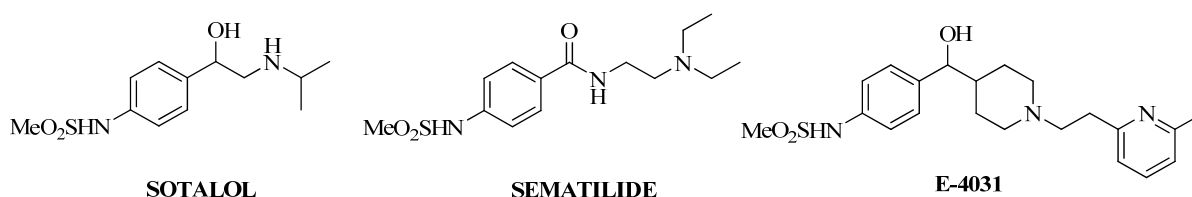


Figure 9

Compte tenu de l'importance de cette famille de composés, nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de nouveaux dérivés benzènesulfonamides, et plus particulièrement à la synthèse de dérivés de 2-amino-benzènesulfonamide par réaction d'amination des dérivés du 2-iodobenzènesulfonamides en utilisant les sels de cuivre (I) comme catalyseurs.

¹¹² Hester, B.; Gibson, J. K.; M.G. Cimini, Emmert, D. E.; Locker, P. K.; Perricone, S. C.; Skaletzky, L. L.; Sykes, J. K.; West, B. E. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 308.

¹¹³ Sahar, D. I.; Reiffel, J. A.; Bigger, J. T., Jr.; Squatrito, A.; Kidwell, G. A. Efficacy, Safety, and Tolerance of d-Sotalol in Patients with Refractory Supraventricular Tachyarrhythmias. *Am. Heart J.* **1989**, 117, 562.

¹¹⁴ Lumma, W. C., Jr.; Wohl, R. A.; Davey, D. D.; Argentieri, T. M.; DeVita, R. J.; Gomez, R. P.; Jain, V. K.; Marisca, A. J.; Morgan, T. K., Jr.; Reiser, H. J.; Sullivan, M. E.; Wiggins, J.; Wong, S. S. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 755.

¹¹⁵ Oinuma, H.; Miyake, K.; Yamanaka, M.; Nomoto, K.-I.; Katoh, H.; Sawada, K.; Shimo, M.; Hamano. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 903.

¹¹⁶ Romero, D. L.; Morge, R. A.; Genin, M. J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I. W.; Reusser, F.; Thomas, R. C.; Tarpley, W. G. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1505.

¹¹⁷ Turner, S. R.; Strohbach, J. W.; Tommasi, R. A.; Aristoff, P. A.; Johnson, P. D.; Skulnick, H. I.; Dolak, L. A.; Seest, E. P.; Tomich, P. K.; Bohanon, M. J.; Horng, M. M.; Lynn, J. C.; Chong, K.-T.; Hinshaw, R. R.; Watenpaugh, K. D.; Janakiraman, M. N.; Thaisrivongs, S. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3.

Dans un premier temps, nous allons aborder quelques rappels bibliographiques sur les réactions d'amination catalytique.

I. Rappels bibliographiques sur les réactions d'amination

Beaucoup de méthodes de *N*-arylation catalysées par des métaux ont été développées dans la littérature, dans un premier temps par Ullmann,^{118,119} puis par la suite par Buchwald–Hartwig,^{120,121} Ils occupent une place importante dans la formation de liaison carbone-azote.

Dans cette partie bibliographique nous allons nous intéresser essentiellement aux réactions de *N*-arylation développées par Buchwald–Hartwig.

I. 1. Réaction de Buchwald–Hartwig

En 1995, l'équipe de Buchwald et celle d'Hartwig, ont mis au point des réactions de formation de liaisons C-N catalysées au palladium. Les premières réactions décrites par Buchwald et Hartwig font intervenir des bases de métaux alcalins (Na et Li) en présence de complexes de palladium porteurs du ligand P (*o*-tolyl)₃ (Schéma 74)¹²².

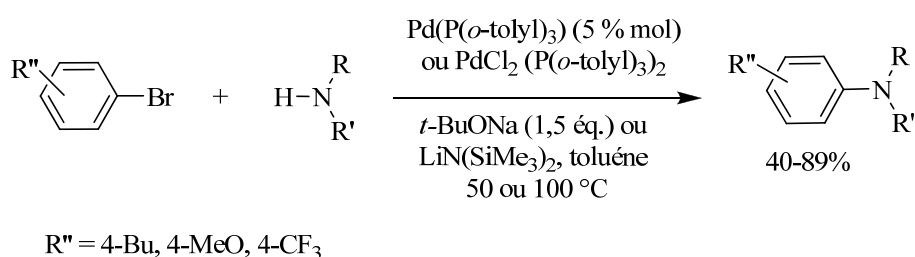


Schéma 74

Souvent le choix du catalyseur et de la base dépendent des réactifs et des substrats utilisés. Un choix différent de réactif entraîne des changements dans les conditions de réaction pour permettre au couplage d'avoir lieu.

¹¹⁸ Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 5400.

¹¹⁹ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337.

¹²⁰ Prim, D.; Campagne, J. M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 2041.

¹²¹ Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131.

¹²² Louie, J.; Hartwig, J-F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609.

En 1996 Hartwig a utilisé le système catalytique (DPPF)PdCl₂ pour coupler efficacement des dérivés du bromobenzène avec des amines aliphatiques primaires ou secondaires (Schéma 75).¹²³

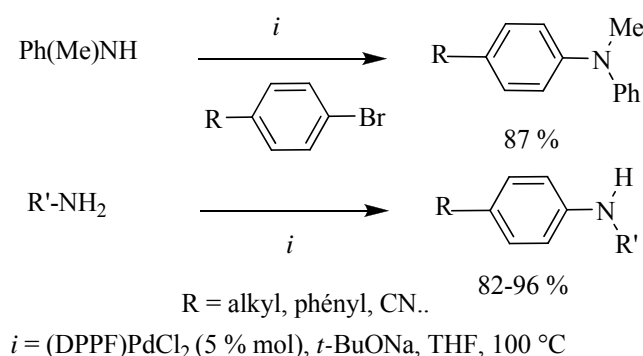


Schéma 75

De la même façon, Beletskaya a montré que la *N*-monoarylamination de *di*-, *tri*- et *tétra*-amines était possible en utilisant ce même système catalytique¹²⁴, confirmant l'efficacité de ce système dans les couplages faisant intervenir des amines aliphatiques (Schéma 76).

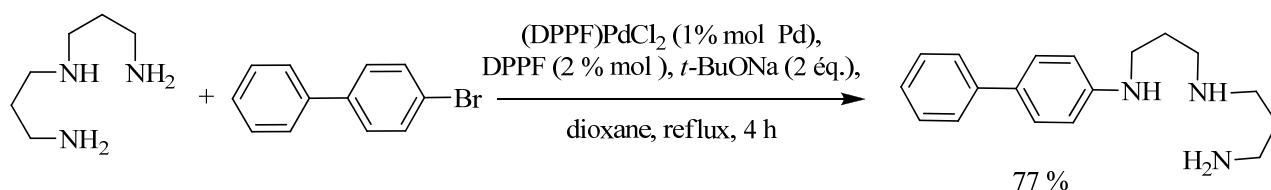


Schéma 76

D'autres types de ligand peuvent également être utilisés en présence de palladium dans ces réactions de couplages. Récemment, de nouveaux complexes au palladium s-donneurs de type (NHC)Pd(allyl)Cl (NHC = Carbène *N*-Hétérocyclique) ont été employés par le groupe de Nolan¹²⁵ (Schéma 77).

¹²³ Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.

¹²⁴ Beletskaya, I. P.; Bessmertnykh, A. G.; Guillard R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2287.

¹²⁵ Viciu, M. S.; Navarro, O.; Germaneau, R. F.; Kelly, R. A. III, Sommer, W.; Marion, N.; Stevens, E. D.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2004**, *23*, 1629.

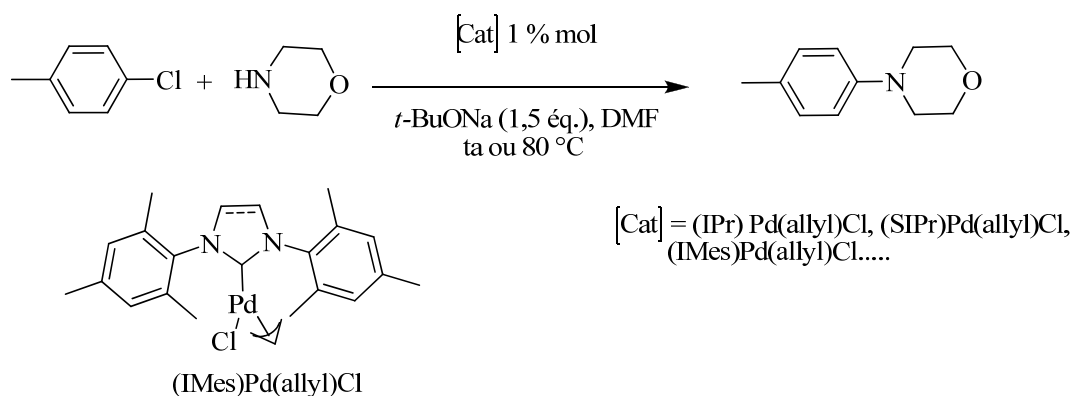


Schéma 77

Ces complexes sont stables à l'air et présentent un ratio métal/ligand de 1 : 1.

Les systèmes utilisant le BINAP comme ligand sont efficaces dans de nombreux types de couplages, en particulier dans le couplage d'amines primaires avec des dérivés halogénés porteurs des groupements électroattracteurs ou des groupements électrodonneurs (Schéma 78)¹²⁶.

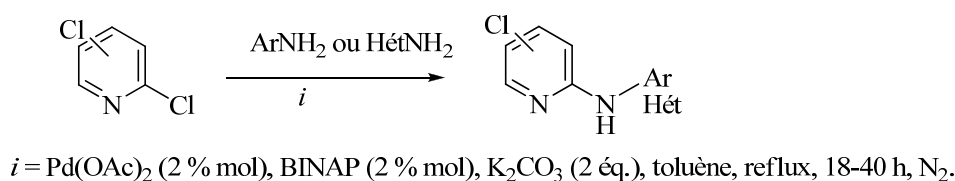


Schéma 78

Ces études ont montré que les couplages réalisés sur des 2,3-, 2,4- ou 2,5-dichloropyridines et des (hétéro)arylamines sont totalement régiosélectives et conduisent exclusivement à la réactivité du chlore en position deux.

Le mécanisme palladocatalysé conduisant à la formation de la liaison Carbone-Azote (C-N) a fait l'objet de nombreuses études¹²⁷ qui ont montré que les espèces catalytiques actives et la

¹²⁶ (a) Jonckers, T. H. M.; Maes, B. U. W.; Lemiere, G. L. F.; Dommissie, R. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 7027. (b) Maes, B. U. W.; Loones, K. T. J.; Hostyn, S.; Diels, G.; Rombouts, G. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 11559.

¹²⁷ (a) Shekhar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F.; Mathew, J. S.; Blackmond, D. G.; Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3584. (b) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 366. (c) Singh, U. K.; Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14104. (d) Lakshman, M. K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 234. (e) Ogawa, K.; Radke, K. R.; Rothstein, S. D.; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9067. (f) Alcazar-Roman, L. M.; Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Liable-Sands, L. M.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4618. (g) Hartwig, J. F. *Synlett* **1997**, 329. (h) Hartwig, J. F.; Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5373.

cinétique de la réaction dépendaient essentiellement du système catalytique utilisé, nous allons nous attacher à décrire le mécanisme général des couplages de Buchwald-Hartwig faisant intervenir des ligands phosphines de type BINAP (Schéma 79).

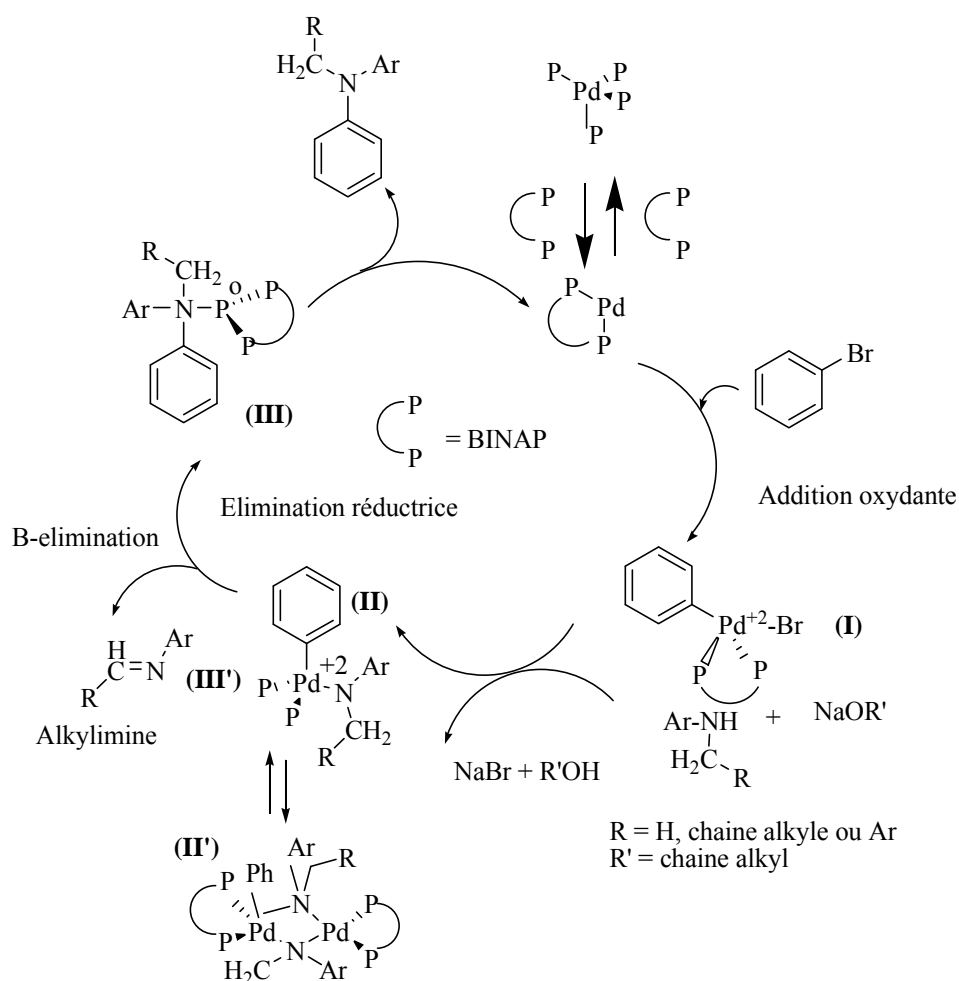


Schéma 79

La première étape du cycle catalytique implique l'addition oxydante de l'halogénure sur ce complexe monomérique de $Pd(0)$ pour former le complexe de palladium(II) **I**. Puis une coordination de l'amine au palladium, conduit à la formation d'un complexe de palladium(II) arylamine **II** par déplacement de l'halogénure par l'amine. Une élimination réductrice conduit à la formation de l'amine aromatique et de la régénération du complexe de $Pd(0)$. L'utilisation de ligands dimériques chélatants de type BINAP permet de limiter la formation des complexes **II'**, très stables et qui provoquent un ralentissement de la cinétique réactionnelle. De la même façon, l'utilisation de ce type de ligand permet de limiter la formation, par réaction de β -élimination, des alkylimines **III'** lors de l'utilisation d'alkylamines énolisables.

II. Nos résultats.

De nos jours, un seul exemple d'amination directe de dérivés 2-iodobenzènesulfonamide catalysé par les sels de cuivre (I) a été décrit dans la littérature,¹²⁸ les dérivés 2-amino benzènesulfonamides ont été obtenus par irradiation micro-onde à 100 °C en présence d'un ligand.

Vu le peu d'exemples d'amination de 2-iodobenzènesulfonamides et dérivés et l'importance des sulfonamides dans le domaine pharmaceutique et biologique, nous avons cherché à développer une méthode simple, efficace et peu coûteuse d'amination directe de 2-iodobenzènesulfonamide en utilisant le CuI comme catalyseur et sans la présence de ligand ou d'autres additifs.

Dans un premier temps, nous allons décrire la synthèse des dérivés 2-iodobenzènesulfonamide.

II. 1. Synthèse des dérivés 2-iodobenzènesulfonamide

Les dérivés 2-iodo-benzènesulfonamides ont été obtenus par deux méthodes.

Méthode A :

L'acide benzènesulfonique est dans un premier temps transformé en chlorure d'acide par le chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine à 0°C puis au reflux du dichlorométhane. Une amine primaire est additionnée par la suite à -20°C dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine. Après isolation et purification, le benzène sulfonamide obtenu est déprotoné par le *n*-butyllithium dans le THF à -30 °C suivi d'un piégeage à l'iode à -78 °C¹²⁹ (Schéma 80).

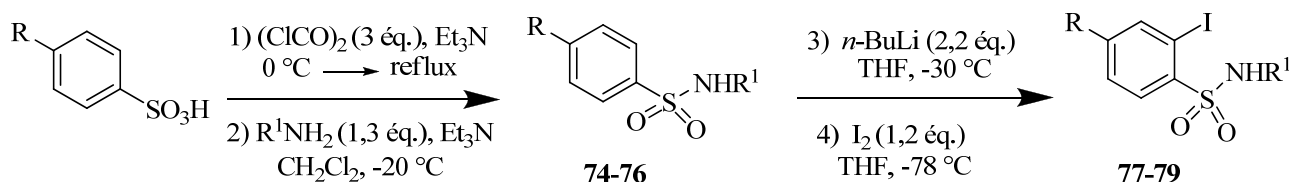


Schéma 80

¹²⁸ Rolfé, A.; Hanson, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6935.

¹²⁹ Kanaoka, T.; Iwama, T.; Setta, T.; Takagi, A. *Synthesis* **2005**, 2349.

Méthode B :

L'acide 2-iodobenzènesulfonique ou l'acide 2-iodonaphtalènesulfonique est préparé à partir de d'acide 2-aminobenzène ou 2-aminonaphtalène sulfonique par une réaction de type Sandmeyer. L'acide 2-iodobenzène (ou naphtalène) sulfonique acide est transformé en chlorure d'acide puis en sulfonamide correspondant par action d'une amine¹³⁰ (Schéma 81).

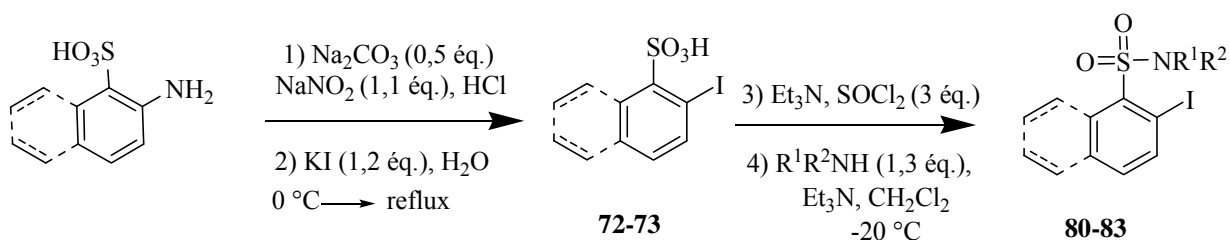


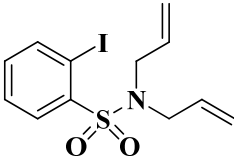
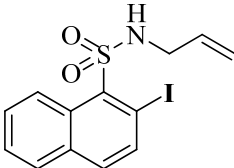
Schéma 81

Les 2-iodobenzènesulfonamides ou dérivés obtenus sont rassemblés dans le Tableau 8 suivant :

Tableau n° 8 : Synthèse de dérivés 2-iodobenzènesulfonamides.

Entrée	Produit	N°	Rdt (%)
1		77	55 ^a
2		78	57 ^a
3		79	44 ^a
4		80	44 ^b
5		81	50 ^b

¹³⁰ Stannetty, P.; Emerschitz, T. *Synth. Comm.* **2001**, 31, 961.

6		82	42
7		83	56

^a rendement calculé par rapport à l'acide benzenesulfonique, ^b rendement calculé par rapport à l'acide 2-iodobenzenesulfonique.

Les 2-iodobenzenesulfonamides sont obtenus avec des rendements acceptables à partir des acides benzenesulfoniques correspondants. Différentes amines primaires ont été condensées. Aucune réaction de substitution de l'iodure aromatique n'a été observée. Notons que la majorité de ces 2-iodobenzenesulfonamides synthétisés n'ont jamais été décrit dans la littérature.

Ces 2-iodo-benzenesulfonamides sont utilisés pour préparer les 2-alkylaminobenzenesulfonamides par une amination catalysée par les sels du cuivre (I).

II. 2. Réactivité cupro-catalysée des dérivés 2-iodobenzenesulfonamides.

II. 2. 1. Amination des dérivés 2-iodobenzenesulfonamides

Afin d'optimiser les conditions de cette réaction d'amination, nous avons dans un premier temps, choisi le *N*-benzyl-2-iodo-benzenesulfonamide et la benzylamine comme substrats de référence pour effectuer notre étude concernant le choix de la base, de la quantité de sel de cuivre et la nature de solvant à utiliser.

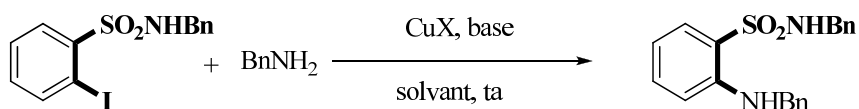


Schéma 82

Tableau 9 : Optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse des dérivés de 2-aminobenzènesulfonamides

Entrée	Catalyseur (10 % mol)	Base (1 éq.)	Solvant	Rdt %
1	Sans	K ₂ CO ₃	DMF	0
2	CuBr	“	“	56
3	CuO	“	“	10
4	CuCN	“	“	48
7	CuI	K ₂ CO ₃	DMF	80
8	CuI	Sans	DMF	0
9		NaOH	“	25
10		CS ₂ CO ₃	“	72
11		K ₃ PO ₄	“	30
11		Na ₂ CO ₃	“	70
12		K ₂ CO ₃	DMSO	75
13		“	Toluène	35
14		K ₂ CO ₃	THF	20
15		“	CH ₃ CN	5

Ce tableau montre les résultats suivants :

-Plusieurs sels de cuivre tels que CuBr, CuI, CuCN et CuO ont été testés en utilisant le DMF comme solvant, le carbonate de potassium comme base (1 éq.). Les résultats ont révélé que CuI est le catalyseur le plus efficace pour réaliser efficacement le couplage de 2-iodobenzènesulfonamide avec la benzylamine (entrée 7, tableau 9). Des essais sur différentes quantités de réactifs cuivreux ont montré que l'utilisation de 0,1 équivalent molaire par rapport à l'acide 2-

iodobenzènesulfonamide suffit pour réaliser un taux de conversion optimale. Notons que lorsque des sels de cuivre (II) comme CuO sont utilisés comme catalyseur au lieu de cuivre (I), un très mauvais rendement est obtenu (<10%) pour le couplage de 2-iodobenzènesulfonamide avec des amines aliphatiques. Aucun produit n'a été observé en l'absence de catalyseur au cuivre.

-Après avoir testé plusieurs bases, le carbonate de potassium et le carbonate de césium ont donné les meilleurs résultats, tandis que l'utilisation de K₃PO₄ ou NaOH sont inefficaces. En absence de base, aucune réaction n'a été observée (entrée 8, tableau 9), aussi les produits de départ sont intégralement récupérés.

-Une étude de solvant a été réalisée, nous n'avons conclu que les solvants aprotiques polaires tels que le DMF et le DMSO sont les plus appropriés pour réaliser cette amination avec de bons rendements, tandis que le THF, le toluène et l'acétonitrile ont donné des résultats médiocres.

Après examen de ces résultats, on peut dire que les meilleures conditions pour réaliser l'amination des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamides est la présence de 0,1 équivalent d'iodure de cuivre un équivalent de carbonate de potassium dans le diméthylformamide à température ambiante pendant quatre heures (Schéma 83).

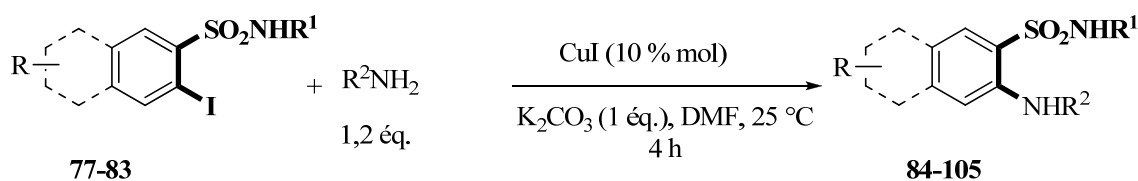
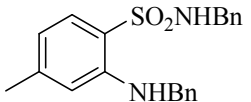
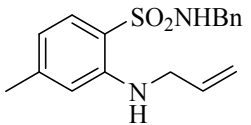
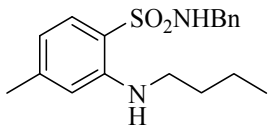
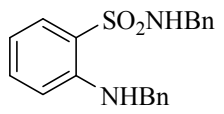
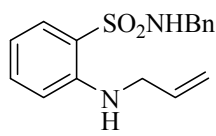
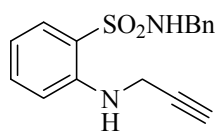
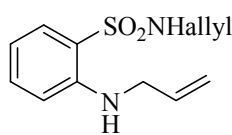
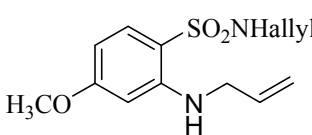
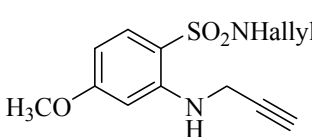
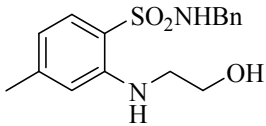
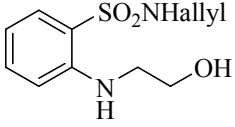
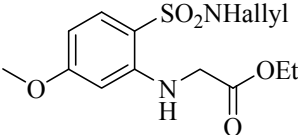
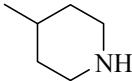
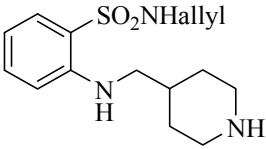
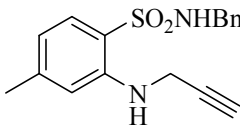
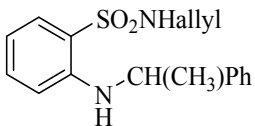
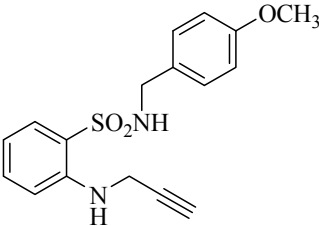
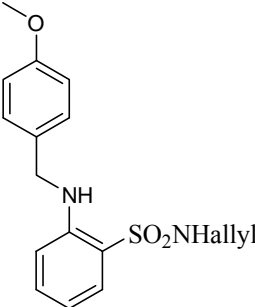


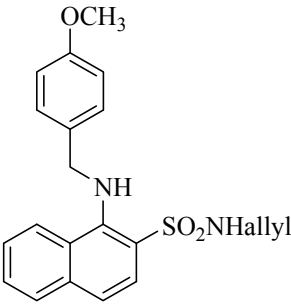
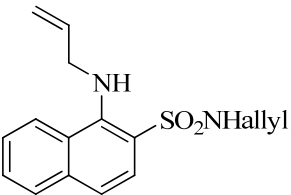
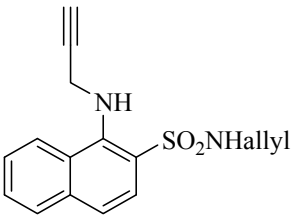
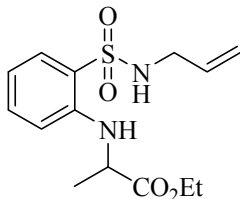
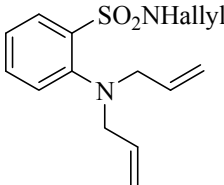
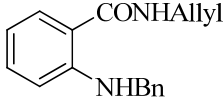
Schéma 83

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau **10** ci-dessous :

Tableau 10: Synthèse des dérivés de 2-aminobenzènesulfonamides.

Entré	R	R ¹	R ²	Produit	N°	Yield (%)
1	CH ₃	Bn	Bn		84	67
2	“	“	CH ₂ =CH-CH ₂		85	70
3	“	“	<i>n</i> -Bu		86	85
4	H	“	Bn		87	80
5	“	“	CH ₂ =CH-CH ₂		88	85
6	“	“	H ₂ C≡		89	79
7	“	allyl	CH ₂ =CH-CH ₂		90	75
8	CH ₃ O	“	“		91	82
9	“	“	H ₂ C≡		92	78

10	CH ₃	Bn	HO(CH ₂) ₂		93	69
11	H	allyl	HO(CH ₂) ₂		94	64
12	CH ₃ O	“	CH ₂ CO ₂ Et		95	59
13	H	“			96	66
14	CH ₃	Bn	H ₂ C≡		97	68
15	H	allyl	CH(CH ₃)Ph		98	71
16	H	<i>p</i> -CH ₃ O-Bn	H ₂ C≡		99	72
17	H	allyl	<i>p</i> -CH ₃ O-Bn		100	61

18	Ph	allyl	<i>p</i> -CH ₃ O-Bn		101	69
19	Ph	allyl	allyl		102	
20	Ph	allyl	H ₂ C≡		103	80
21	“	allyl	CHCH ₃ CO ₂ Et		104	55
22	“	Bn	di-allyl		105	20
23	“	“	Ph	-		0
24	NO ₂	“	Ph	-		0
25	H	allyl	Bn		106	20
26	H	diallyl	Bn	-		0

La réaction décrite est extrêmement versatile et offre un accès facile aux divers 2-*N*-alkylaminobenzènesulfonamide. Le tableau 10 montre que la réaction d'amination de 2-iodobenzènesulfonamides en utilisant des amines primaires fournit le produit de couplage avec de bons rendements (entrées 1-21, tableau 10). Toutefois, les amines aromatiques n'ont montré aucune réactivité dans cette réaction d'amination (entrées 23 et 24, tableau 10). Ceci démontre que la nucléophilie de l'amine est un paramètre crucial dans cette réaction du couplage. L'utilisation

d'amine secondaire se traduit par une faible réactivité ainsi le produit d'amination est obtenu avec un faible rendement (entrée 22, tableau 10). Ces résultats nous ont conduits à tester la réactivité de 4-aminométhylpipéridines. Nous avons constaté que seul l'amine primaire a réagi et conduit au produit de *N*-arylation avec un rendement de 66% (entrée 13, tableau 10).

Fait intéressant, les amino alcools ont été couplés sans la protection de la fonction alcool et conduisent aux réactions d'amination avec de bons rendements (entrées 10 et 11, tableau 10). D'autre part lorsque *N*-benzyl-2-iodobenzamide a été utilisé comme substrat au lieu de *N*-benzyl-2-iodobenzènesulfonamide, un rendement très faible de produit d'amination a été obtenu (entrée 25, tableau 10). Ce résultat montre bien le rôle important de groupe sulfonamide dans cette réaction d'amination. Notons aussi qu'aucune réactivité d'amination n'a été observée dans le cas des sulfonamides III^{aires} (entrée 2, tableau 10). Nous constatons aussi que lorsque le 1-iodonaphtalène-2-sulfonamide est utilisé comme substrat de départ, la réaction de *N*-arylation avec les amines primaires se produit avec de bons rendements (entrées 18 et 20, tableau 10).

En se basant sur les différents résultats obtenus un mécanisme de *N*-amination des dérivés 2-iodobenzènesulfonamide est proposé dans le schéma 84.

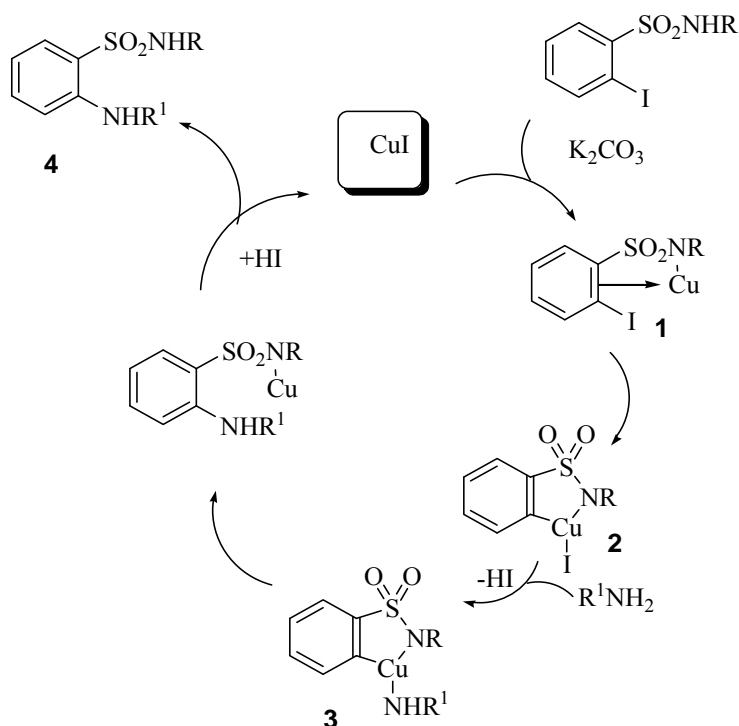


Schéma 84

Ce mécanisme montre qu'en présence de K_2CO_3 , on assiste à une coordination de cuivre conduisant à la forme **1**. Une addition oxydative conduit à la formation de l'intermédiaire **2** mettant en évidence la formation de l'espèce Cu(III). Un échange Iode-Amine conduit à l'entité **3**. L'hydrolyse de **3** conduits au produit d'amination après une élimination réductrice.

Conclusion

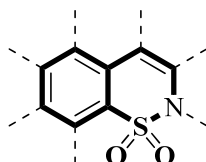
Nous avons développé une méthode générale, simple et efficace d'amination catalytique des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamide en utilisant les sels de cuivre (I) et les amines aliphatiques à température ambiante. Cette méthode requiert des conditions douces et nécessite en présence d'un catalyseur peu couteux et sans utilisation de ligand ou d'additifs supplémentaires. Cette réaction de *N*-arylation est tolérante *vis-à-vis* de groupements.

Cette réaction d'amination conduit à la synthèse d'une grande variété de dérivés 2-aminobenzènesulfonamides avec de très bons rendements. En revanche, les amines secondaires ont montré une faible réactivité *vis-à-vis* de cette réaction d'amination.

Les résultats obtenus offrent de nouvelles perspectives à la synthèse d'une nouvelle famille de dérivés 2-alkylaminobenzènesulfonamide par une possible *N*-arylation de motif sulfonamide.

Une autre approche de réactivité des 2-iodobenzènesulfonamides est abordée dans la partie qui suit.

III. Nouvelle voie d'accès totalement régiosélective aux dérivés 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazine via une séquence couplage/hétérocyclisation.



1,1-dioxyde-1,2-benzothiazine

Les 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines sont des structures qui comportent un noyau benzénique uni à un hétérocycle à six atomes contenant, en plus de l'atome d'azote, une structure sulfone.

En effet, ces molécules présentent des propriétés anti-inflammatoires¹³¹ non stéroïdiennes (AINS) très intéressantes, elles sont connues pour leurs grandes activités biologiques notamment dans l'inhibition de la cyclo-oxygénase et dans la synthèse de la prostaglandine. L'exemple le plus connu est celui de 4-hydroxy-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,1-dioxyde-1,2-benzothiazine-3-carboxamide connu sous le nom **PIROXICAM** (Feldène ®)¹³² et le 4-hydroxy-2-méthyl-*N*-(5-méthyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,1-dioxyde-1,2-benzothiazine-3-carboxamide plus connu sous le nom **MELOXICAM** (Metacam ®).¹³³

¹³¹ Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 973.

¹³² Karshunov, O. Y.; Bichernov, A. V.; Garmavskii J, A. D. *Rus. Coord. Chem.* **2000**, 26 (12), 892.

¹³³ Schlemper, V.; Medeiros, R.; Ferreira, J.; Campos, M. M.; Calixto, J. B. *British Journal of Pharmacology*. **2005**, 145, 740.

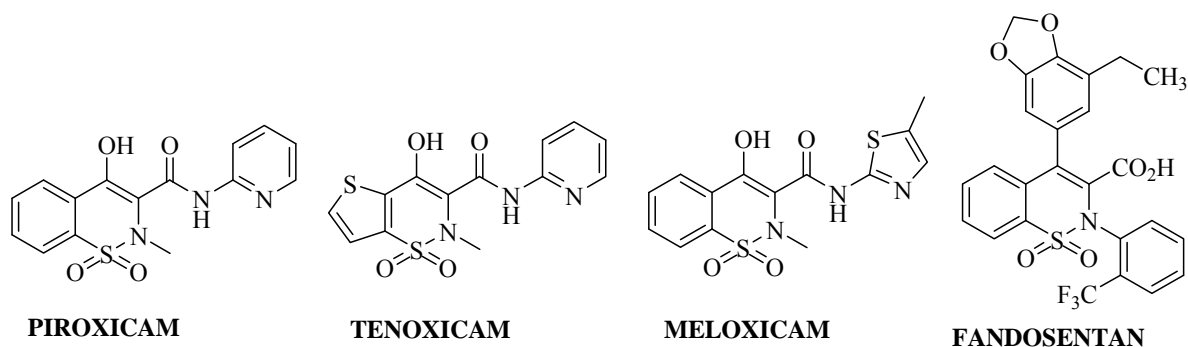


Figure 10

Vu le peu de synthèses décrites dans la littérature pour ces hétérocycles soufrés et leur importance dans différents domaines, nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines. Cette méthode est étendue par la suite à la synthèse de nouveaux hétérocycle indoliques.

Dans un premier temps, nous allons faire de brefs rappels bibliographiques sur la synthèse des 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines et nous allons présenter par la suite les travaux réalisés ainsi que les résultats obtenus.

III. 1. Rappel(s) bibliographique(s) sur la synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines

Malgré les activités biologiques que présentent les 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines et notamment leurs propriétés anti-inflammatoires, peu de synthèses de ces composés ont été décrites dans la littérature. Ces synthèses peuvent être résumées comme suit :

III. 1. 1. Synthèse des benzothiazines à partir des saccharines

La plupart des réactions de synthèse de benzothiazines reposent sur des saccharines comme produits de départ (Schéma 85)¹³⁴.

¹³⁴ Zinnes, H.; Comes, R. A.; Zuleski, F. R.; Caro, A. N.; Shavel, J. J. *Org. Chem.* **1965**, 30, 2241.

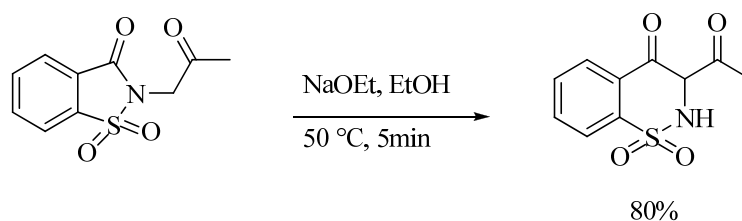


Schéma 85

Cette réaction a été reprise et modifiée par Edmunds¹³⁵ pour synthétiser des molécules de la famille des oxycams (Schéma 86).

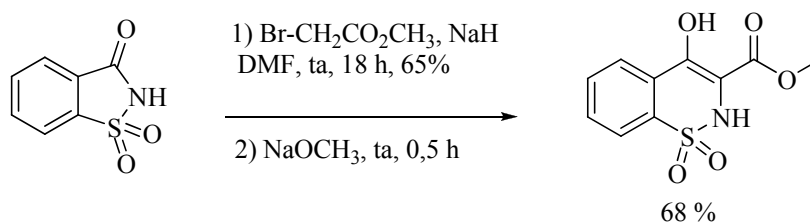


Schéma 86

L'extension de la méthode à des benzothiazines plus complexes se traduit par un nombre important d'étapes conduisant à une chute significative du rendement global (Schéma 87)¹³⁶.

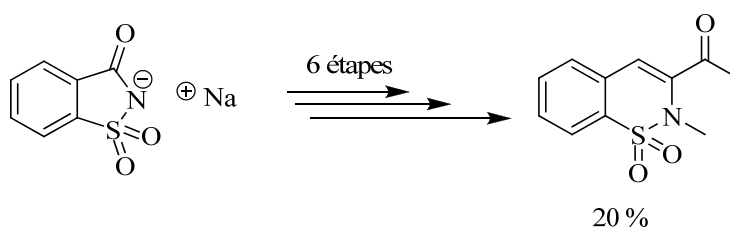


Schéma 87

¹³⁵ Berryman, K. A.; Edmunds, J. J.; Bunker, A. M.; Haleen, S.; Bryant, J.; Welch, K. M.; Doherty, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1447.

¹³⁶ Vidal, A.; Madelmont, J. C.; Mounetou, E. *Synthesis*, **2006**, 591.

I. 1. 2. Synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines à partir des dérivés de benzènesulfonamide

Une nouvelle synthèse originale par voie radicalaire de dérivés de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines a été décrite en 1994 par Curran et *al* à partir de dérivés du 2-iodobenzènesulfonamide en présence d'hydruure de tributylétain (Schéma 88).¹³⁷

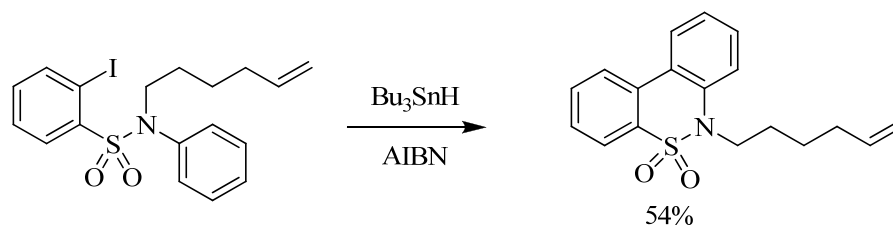


Schéma 88

Cette réaction totalement régiosélective est effectuée avec un rendement moyen de 54%

Dans le même ordre d'idée, Togo et *al*¹³⁸ puis Burgos et *al*¹³⁹ ont montré que l'on pouvait utiliser un hydruure silylé à la place de l'hydruure stannique pour synthétiser des 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines (Schéma 89).

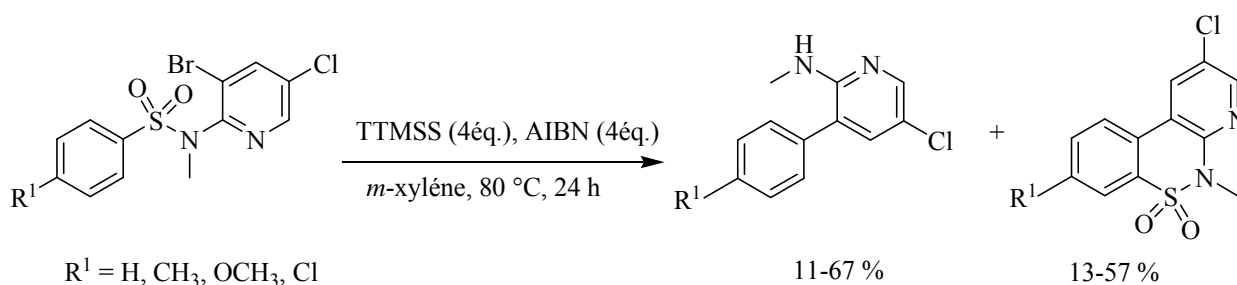


Schéma 89

Les rendements sont variables et nous observons la formation de produits secondaires en proportion non négligeables. Le nombre de benzothiazines synthétisés est limité car les cyclisations ont toujours été effectuées sur le même substrat de départ.

En 1996, La Rosa¹⁴⁰ a décrit une nouvelle méthode permettant de transformer une benzothiazine oxydé en position quatre en benzothiazine collé à un nouveau noyau aromatique en

¹³⁷ Curran, D. P.; Liu, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1994**, 1, 1377.

¹³⁸ Ryokawa, A.; Togo, H. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 5915.

¹³⁹ Sanchez, A.; Nunez, A.; Alvarez-Builla, J.; Burgos, C. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 11843.

¹⁴⁰ Dalla Croce, P.; la Rosa, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, 20, 2541.

position trois et quatre par l'intermédiaire d'une addition de type Michael suivie d'une réaction de Wittig intramoléculaire (Schéma 90).

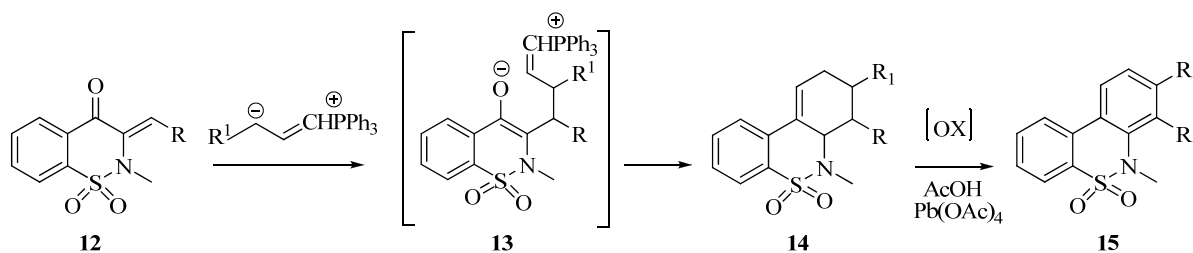


Schéma 90

Cette réaction est régiosélective et conduit à des rendements variables. Il s'agit plutôt d'une modification de benzothiazines de départ plutôt que d'une nouvelle voie de synthèse.

Récemment, Wolfe et *al*¹⁴¹ ont obtenu des 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines porteuses de groupements variés en position trois et quatre à partir d'énolates et de 2-iodobenzènesulfonamide en présence de rayonnements ultraviolets selon un mécanisme S_{RN}^1 (Schéma 91).

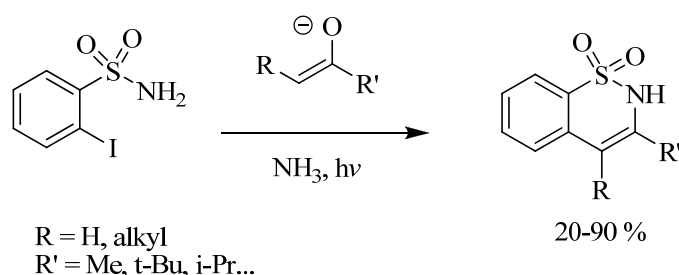


Schéma 91

Cette réaction est totalement régiosélective et nécessite un appareillage particulier. Les rendements varient de 20 à 90 %

Plus récemment Rolfe et *al*¹⁴² ont développé une synthèse d'une variété de 1,1-dioxyde benzothiadiazin-3-one, en faisant réagir de 2-(*N*-alkylamino)-benzènesulfonamides en présence du carbonyldiimidazole (CDI) en tube scellé et avec une activation par micro-ondes (Schéma 92).

¹⁴¹ Layman, W. J.; Greenwood, T. D.; Downey, A. L.; Wolfe, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9147.

¹⁴² Rolfe, A.; Hanson, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6935.

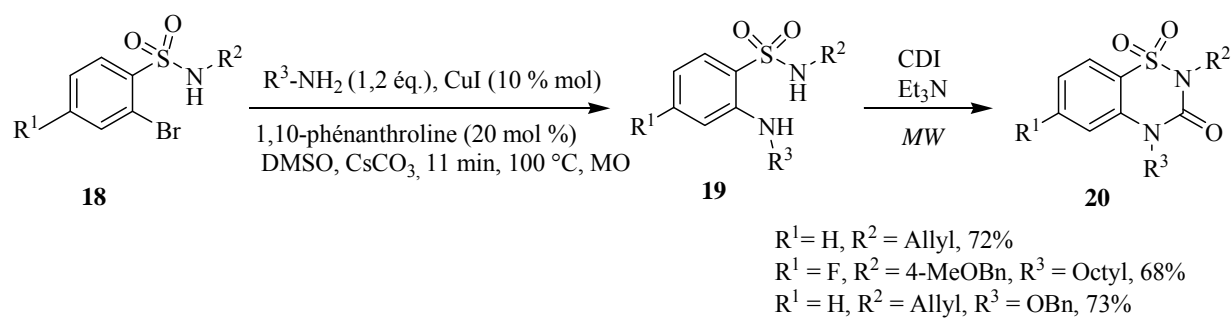


Schéma 92

Conclusion

La synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines apparaît donc avoir suscité l'attention de nombreux chimistes eu égard à son importance dans les domaines biologiques et thérapeutiques. Nous envisageons donc de développer une méthode simple et générale de synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines en veillant au contrôle strict de la régiosélectivité.

III. 2. Synthèse des 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines

En s'inspirant des travaux réalisés au laboratoire^{143,144} qui consistent à condenser des allényltributylétains sur des dérivés d'acide (ou amide) β -iodés- α,β -insaturés pour préparer régiosélectivement des pyranones, isocoumarines ou des isoquinolin-1-ones (Schéma 93), nous avons étendu cette méthode à la synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines.

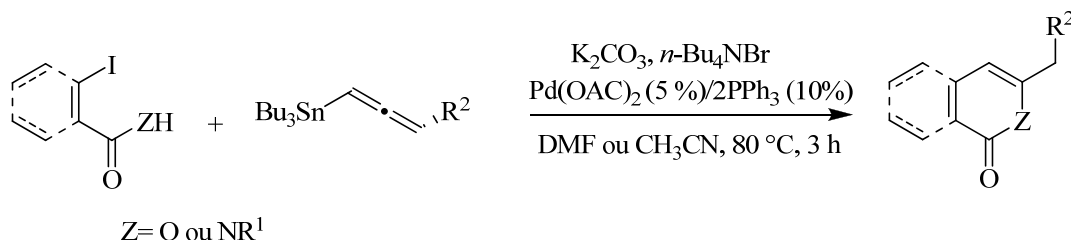


Schéma 93

En effet, ces benzothiazines ont été obtenues avec la même manière selon une séquence couplage/hétérocyclisation entre des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamide et des allényltributylétains selon le schéma de rétrosynthèse suivant (Schéma 94).

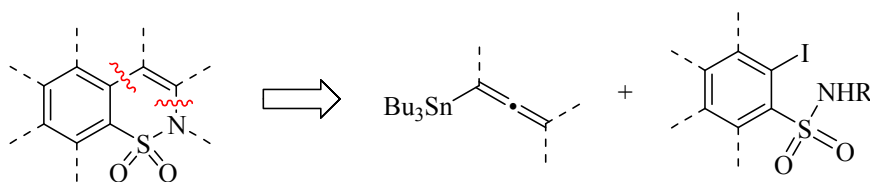


Schéma 94

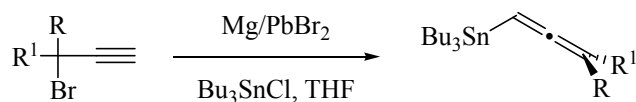
Afin de disposer d'une variété de substrat de départ, nous avons réalisé dans un premier temps la synthèse des allényltributylétains et des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamides.

¹⁴³ Cherry, K.; Parrain, J.-L.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Abarbri, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6669.

¹⁴⁴ Cherry, K.; Duchêne, A.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L.; Abarbri, M. *Synthesis* **2005**, 2349.

III. 2. 1 Synthèse des allényltributylétains

Pour préparer ces allényltributylétains, nous avons employé la méthode décrite par Tanaka¹⁴⁵ qui consiste à condenser en one-pot les magnésiens des bromures propargyliques sur le chlorure de tributylétain en présence d'une quantité catalytique de sels de plomb (Schéma 95).



R = CH₃, R¹ = H = **67 %**

R = H, R¹ = H = **70 %**

R = H, R¹ = C₄H₉ = **69 %**

Schéma 95

Nous avons accès aux allényltributylétains substitués avec des rendements satisfaisants et sans aucune trace de composés acétylénique. Ces allènes organnostanniques ont été soit purifiés sur colonne de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole /triéthylamine dans un rapport de 99/1, soit distillés.

III. 2. 2. Synthèse des dérivés 2-iodobenzènesulfonamides

La synthèse des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamide utilisés dans ces réactions de couplage/hétérocyclisation a été décrite précédemment (voir page 97).

III. 2. 3. Synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines

Disposant maintenant de réactifs nécessaires pour la synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines. Il nous a été donc possible de synthétiser ces benzothiazines selon une séquence :

-couplage de type Stille /Hétérocyclisation en utilisant des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamide, des allénylétains en présence de sels d'ammonium quaternaire (*n*-Bu₄NBr) dans l'acétonitrile à reflux pendant quatre heures (Schéma 96).

¹⁴⁵ Tanaka, H.; Abdul Hai, A. K. M.; Ogawa, H.; Torii, S. *Synlett*. **1993**, 835.

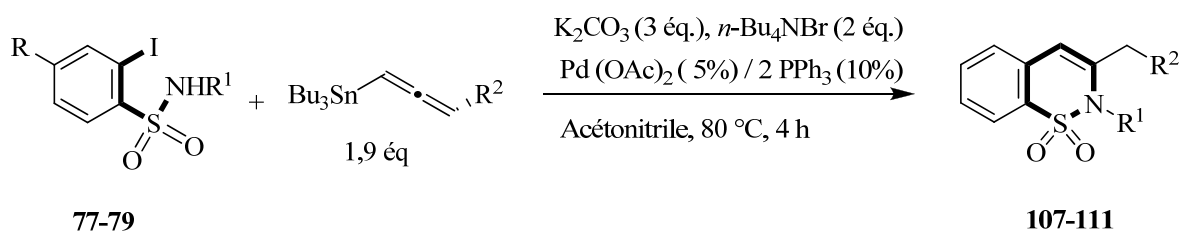


Schéma 96

Les 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines obtenues sont présentées dans le tableau 12 ci-dessous :

Tableau 12 : Synthèse de dérivés 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines.

Entrée	R ¹	R	R ²	Produit	N°	Rdt (%)
1	Bn	Me	H		107	72
2	Allyl	Me	H		108	73
3	C ₆ H ₅ CH(CH ₃)	Me	H		109	76
4	Bn	Me	Me		110	77
5	Bn	Me	Bu		111	81

Ce tableau montre que :

- Les 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines sont obtenues avec de bons rendements après purification.
- La réaction de cyclisation est totalement régiosélective puisque seuls les cycles à six chaînons ont été obtenus.

Le choix des allènes stannanes offrent la possibilité de préparer des 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines en une seule étape

La méthode est générale, flexible et permet d'introduire différents groupements en position deux et sur le noyau aromatique.

Notons que les benzothiazines synthétisées n'ont jamais été décrites dans la littérature.

Des tests biologiques peuvent être envisagés pour ces molécules.

Le schéma réactionnel peut être expliqué par le mécanisme suivant (Schéma 97) :

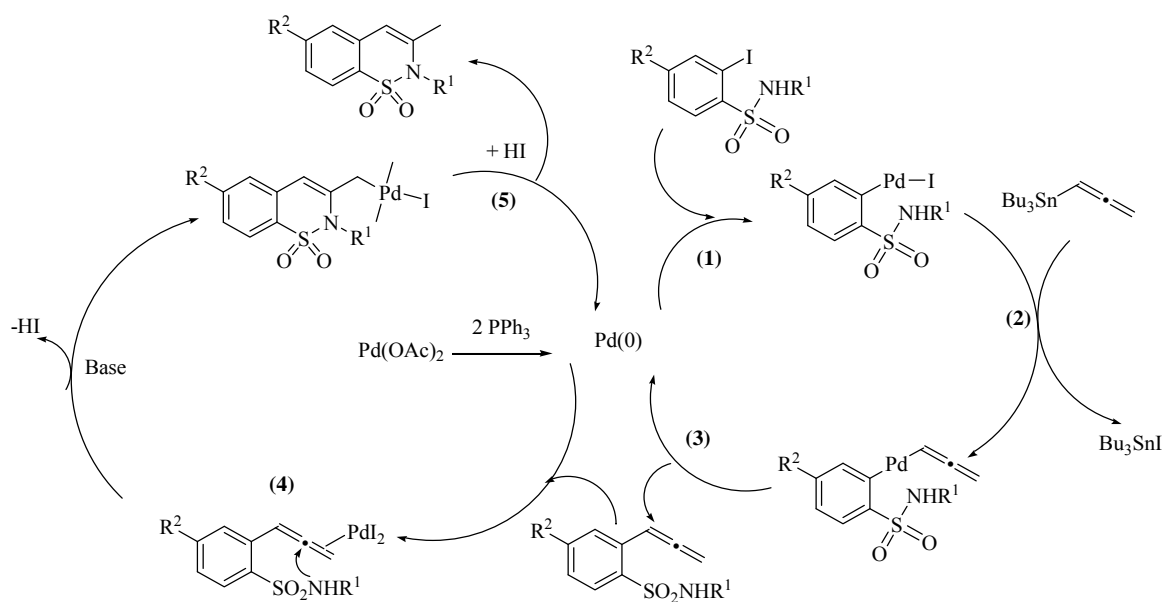


Schéma 97

Ce mécanisme comporte les étapes suivantes :

-Formation de l'espèce active par réduction du palladium (II) en palladium (0).

-(1) : Addition oxydative du palladium (0) sur le 2-iodobenzènesulfonamide.

-(2) : Transmétallation.

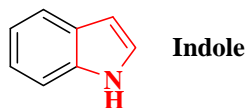
-(3) : Élimination réductrice et régénération du palladium (0).

-(4) : Azacyclisation initiée par le palladium par attaque de l'atome d'azote sur le carbone sp de l'allène.

-(5) : Élimination réductrice et régénération du palladium (0).

Afin d'élargir le panel des composés hétérocycliques originaux susceptibles de présenter des propriétés intéressantes, nous avons étendu la méthode aux dérivés indoliques porteurs d'une fonction acide ou amide en position deux et d'un atome d'iode en position trois.

IV. Synthèse et réactivité de dérivés d'indoles



Plusieurs composés indoliques d'origine naturelle sont d'une importance thérapeutique majeure, notamment dans le traitement de certains cancers. Des molécules comme le tryptophane, un acide aminé protéogénique, ou la sérotonine, un neurotransmetteur, contiennent ce type de motif (Figure 11). Dès lors, on comprend aisément que les dérivés indoliques suscitent un réel engouement scientifique, et que par conséquent, leur synthèse et leur réactivité fassent l'objet de recherches intensives depuis plus d'un siècle. De très nombreuses synthèses comme les synthèses de Bischler-Mohrlau,¹⁴⁶ de Fischer¹⁴⁷ ou de Larock,¹⁴⁸ ont été développées pour accéder à ces structures.

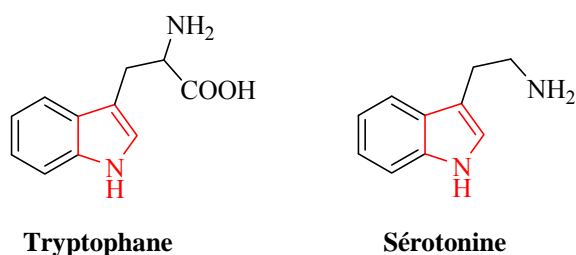


Figure 11

Dans cette partie nous allons évoquer la synthèse et la réactivité des indoles porteurs d'un atome d'iode en position trois et d'une fonction acide carboxylique **114** ou amide **115** en deux (Figure 12).

¹⁴⁶ (a) Bischler, A. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1892**, 25, 2860. (b) Bischler, A.; Fireman, P. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1336. (c) Sridharan, V.; Perumal, S.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Synlett* **2006**, 2006, 91. (d) Sridharan, V.; Perumal, S.; Avendaño, C.; Menéndez, J., Carlos *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 1763.

¹⁴⁷ (a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2241. (b) Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6621.

¹⁴⁸ Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7652.

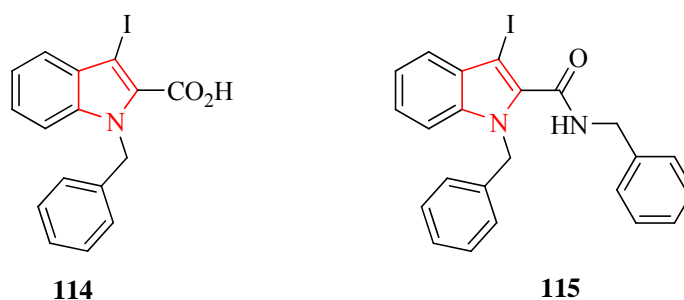


Figure 12

IV.1. Synthèse de l'acide 3-iodo-1*H*-indole carboxylique .

Bien que la substitution de la position trois de l'indole par un atome d'iode soit décrite¹⁴⁶, l'accès aux indoles acide **114** est peu décrit dans la littérature. Dans un premier temps et malgré la commercialisation du 3-iodo-1*H*-indole carboxylate d'éthyle, nous avons réalisé sa synthèse en nous inspirant des travaux de la littérature à partir de 1*H*-indole carboxylate d'éthyle et de *N*-chlorosuccinimide en présence de NaI. Cette réaction de substitution électrophile a été réalisée avec un rendement de 95%.

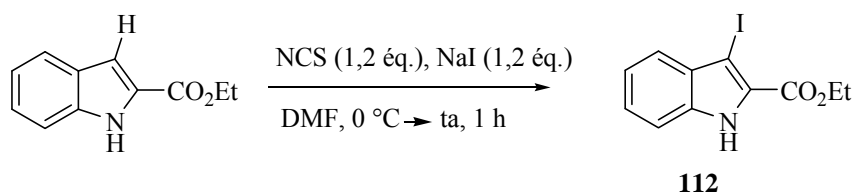


Schéma 98

Nous avons ensuite protégé l'azote par le bromure de benzyle en présence d'hydruure de sodium. La fonction acide carboxylique est régénérée par une réaction de saponification en utilisant une solution d'hydroxyde de potassium à 12% au reflux d'éthanol pendant douze heures. Après acidification, nous avons isolé l'acide 3-iodo-(1*H*-benzyl)-indole-2-carboxylique (**114**) sous forme de solide blanc avec un rendement de 96% (Schéma 99).

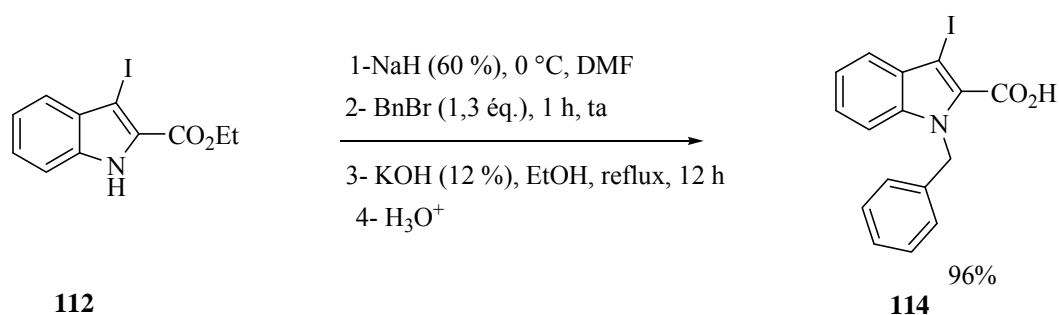


Schéma 99

VI. 2. Synthèse du *N*,1-dibenzyl-3-iodo-indole-2(*1H*)-carboxamide (114)

L'acide 3-iodo-*1H*-indole carboxylique **114** est dans un premier temps transformé à température ambiante en chlorure d'acide correspondant par action de chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane en présence de quelques gouttes de DMF. La quantité de benzylamine correspondante est additionnée par la suite à -20 °C dans le dichlorométhane (Schéma 100).

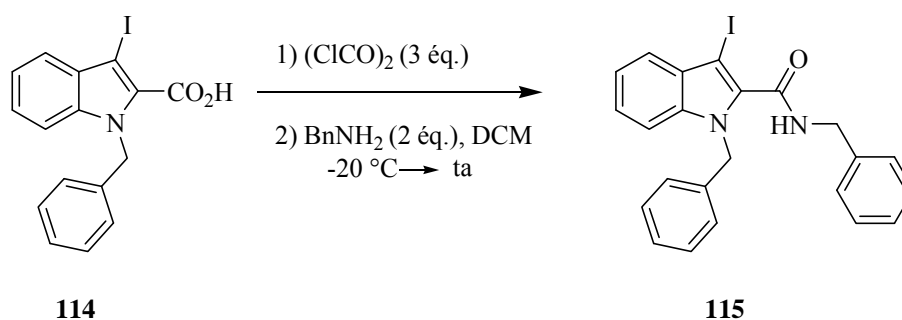


Schéma 100

L'amide **114** est purifié par recristallisation dans le dichlorométhane avec un rendement de 80%

IV. 3. Réactivité des indoles 113 et 114 : Synthèse de 9-benzyl-3-alkylpyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one et de 2,9-dibenzyl-3-alkylpyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one.

Très peu d'exemples sont décrits dans la littérature pour la synthèse des dérivés pyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one. Deux synthèses méritent d'être citées, une développée par de Larock et *al*¹⁴⁹ qui procède par une iodolactonisation d'indoles porteurs d'une fonction ester en position deux et d'un motif acétylénique en trois (Schéma 101)

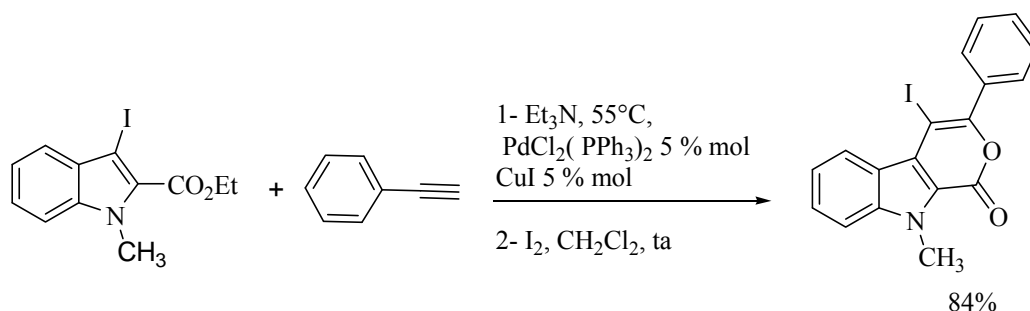


Schéma 101

L'autre synthèse a été développée par Thasana et *al*,¹⁵⁰ qui procède par formation intramoléculaire d'une liaison C-O en présence de thiophène-2-carboxylate de cuivre (CuTC) sous activation micro-ondes (Schéma 102).

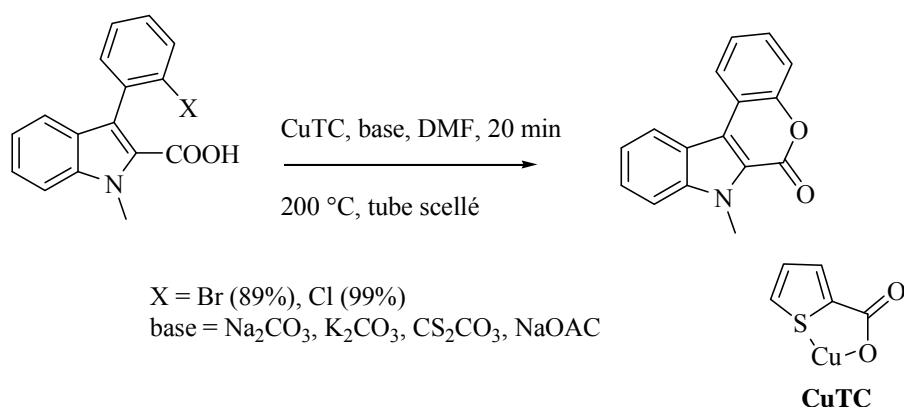


Schéma 102

Dans notre cas, nous avons utilisé la même méthode que celle utilisée dans le cas de la préparation des 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines pour accéder à ces composés tricycliques.

¹⁴⁹ Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5936.

¹⁵⁰ Thasana, N.; Worayuthakarn, R.; Kradanrat, P.; Hohn, E.; Young, L.; Ruchirawat, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9379.

L'utilisation du DMF comme solvant de réaction conduit aux produits attendus mais avec de faibles rendements. En revanche, l'utilisation de l'acétonitrile comme solvant au lieu de DMF permet d'obtenir les 9-Benzyl-3-alkylpyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one et les 2-9-dibenzyl-3-alkylpyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one avec de meilleurs rendements (Schéma 103).

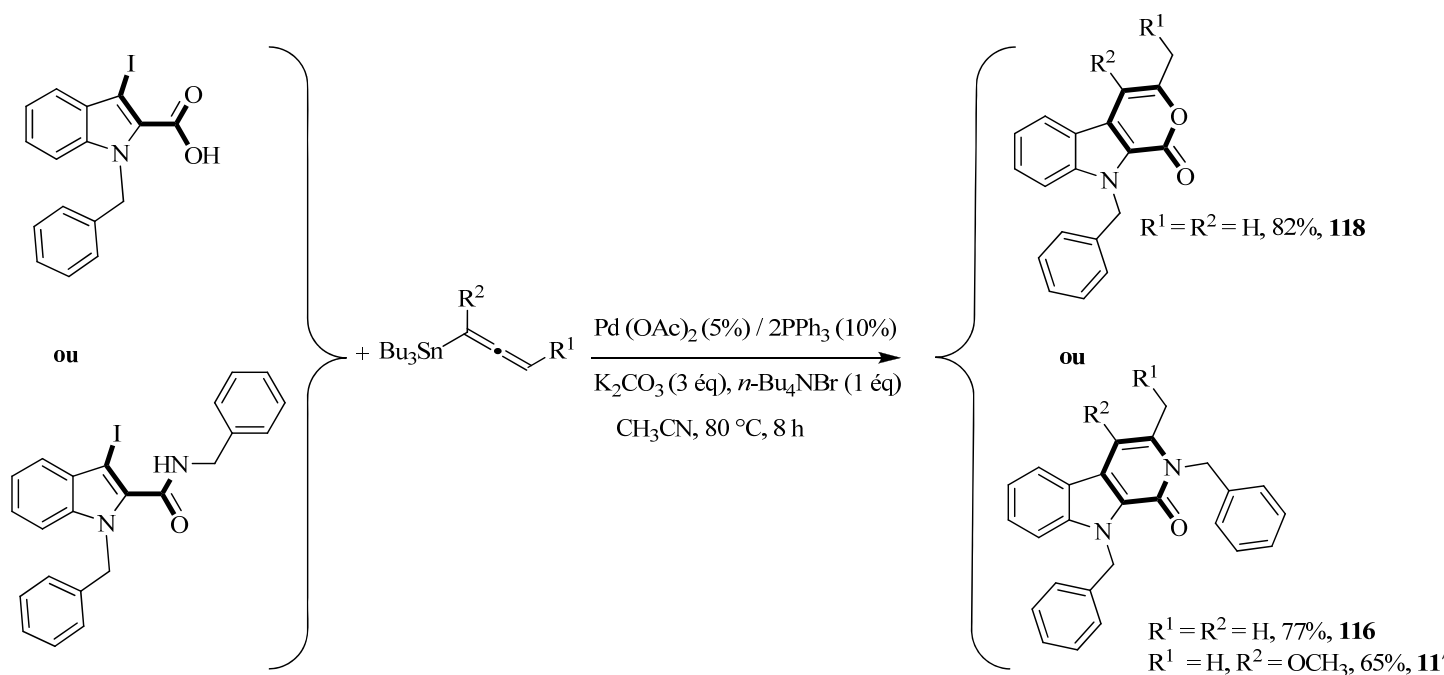


Schéma 103

La transformation est totalement régiosélective et permet d'obtenir avec de bons rendements des pyrano- ou des pyridino-indoles avec un mode de cyclisation de type 6-*endo-dig*.

Un nombre supplémentaire de dérivés pyrano ou pyridino-[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one peuvent être obtenus par synthèse de nouveaux allènes étains ou de nouveaux dérivés indoles. Ce travail se poursuit actuellement au laboratoire.

Les produits obtenus doivent être testés pour déterminer leur importance et leurs activités biologiques.

Conclusion

Dans ce dernier chapitre, nous avons montré qu'en s'inspirant des acquis de laboratoire, il a été possible de développer une méthode simple, originale, générale et totalement régiosélective de

synthèse de 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines par couplage palladié des dérivés 2-iodo-benzènesulfonamides avec les allényltributylétains en présence d'un ammonium quaternaire et d'un milieu basique. Les benzothiazines obtenues sont originales et ont été obtenues avec de bons rendements et d'une manière totalement régiosélective.

Cette méthode a été étendue par la suite aux dérivés de l'acide *N*-benzyl-1*H*-indole-2-carboxylique pour engendrer la formation de nouveaux composés tricycliques tels que des dérivés pyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one et pyridino[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one avec de bons rendements.

Un choix plus large d'allényltributylétains, de substituant sur le noyau benzénique et une permutation entre l'atome d'iode et la fonction acide carboxylique va sans doute permettre d'élargir le panel de ces composés hétérocycliques.

Des tests d'activités biologiques peuvent être envisagés pour les molécules synthétisées.

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons réalisé des synthèses totalement régiosélectives d'hétérocycles oxygénés, azotés et soufrés originaux à partir des dérivés d'acide mono, di et tri-halogénés. Nous avons montré que :

-Dans le cas de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique, l'utilisation de l'iodure cuivreux et d'alcynes vrais se traduit par une réaction de couplage suivie d'une hétérocyclisation régiosélective pour engendrer une variété de pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]-pyridin-1-one diversement substitués. En présence d'un deuxième atome d'iode en position six ou huit du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine et en utilisant les mêmes conditions expérimentales, la réaction se traduit par des réactivités consécutives des deux atomes d'iode correspondant à une séquence one-pot impliquant couplage/hétérocyclisation/substitution.

Un contrôle et un choix judicieux de conditions réactionnelles, l'utilisation d'acide 2,3,5-triiodobenzoïque a permis la synthèse d'un large panel d'isocoumarines substituées en position trois, cinq et sept avec de bons rendements et sans aucune trace de phthalides. L'emploi d'une amine dans le milieu réactionnel permet de substituer d'une façon " one pot " l'atome d'iode en position cinq.

-Nous avons aussi développé une méthode générale et efficace d'amination catalytique des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamide en utilisant les sels de cuivre (I). Cette réaction d'amination conduit à la synthèse d'une grande variété de dérivés 2-aminobenzènesulfonamides avec de bons rendements en utilisant des conditions simples et douces.

-L'opposition d'allényltributylétains à des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamide nous a permis un accès direct totalement régiosélectif aux 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazin-1-one avec de bons rendements, selon une séquence impliquant un couplage de type Stille suivi d'une hétérocyclisation. Cette méthode a été étendue par la suite aux acides 3-iodoindoles-2-carboxyliques pour engendrer la formation, avec de bons rendements, de nouveaux composés tricycliques tels que des dérivés pyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one.

Cinquième partie

Partie expérimentale

Partie I : Technique générale et préparation des matières premières

I. Techniques générales utilisées

I. 1. Spectrométrie

Résonance magnétique nucléaire.

Les spectres RMN ont été effectués avec les spectromètres suivants :

- Bruker AC 200 : 200,13 MHz pour le ^1H et 50,32 MHz pour le ^{13}C .
- Bruker Avance 300 : 300,13 MHz pour le ^1H et 75,46 MHz pour le ^{13}C .
- Bruker Avance 500 : 500,13 MHz pour le ^1H et 125,77 MHz pour le ^{13}C .

Nous avons utilisé pour l'interprétation des spectres les abréviations suivantes :

(s) singulet ; (d) doublet ; (t) triplet ; (q) quadruplet ; (q_x) quintuplet ; (s_x) sextuplet ; (h) heptuplet ; (m) multiplet ; (b) signal large ; (dd) doublet dédoublé ; (hd) pour heptuplet dédoublé. Les constantes de couplages J sont exprimées en Hertz (Hz).

Spectrographie IR

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer Spectrum One à transformée de Fourier. Seules les bandes les plus caractéristiques sont indiquées. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1} .

Spectrométrie de masse

Les spectres ont été effectués :

- Sous impact électronique (70 eV) : à l'aide d'un spectromètre Hewlett Packard 5989 à analyseur quadripolaire. Les spectres sont obtenus soit par introduction directe, soit par couplage avec la chromatographie en phase gazeuse (colonne HP1, $L = 25 \text{ m}$, $D_i = 0.25 \text{ mm}$, $d_f = 0.2 \text{ mm}$).
- Sous ionisation chimique : Spectro Jeol SX 102 ionisation FAB +.

I. 2. Chromatographie

Toutes les réactions ont été suivies par : Chromatographie sur couche mince.

Elles ont été effectuées sur des plaques de silice « Merck 60F254 » et ont été révélées à l'aide d'un révélateur (Acide phosphomolybdique, acide sulfurique/vanilline, permanganate de potassium)

Chromatographie en phase gazeuse

Les analyses ont été effectuées sur un chromatographe Varian 3900, utilisant l'hydrogène comme gaz vecteur et équipé d'un détecteur à ionisation de flamme. La colonne utilisée est une Factor Four ($L = 15 \text{ m}$, $D_i = 0.25 \text{ mm}$, $d_f = 0.25 \text{ mm}$).

Purification par « flash chromatographie »

Les chromatographies préparatives sont réalisées :

- Sur colonnes ouvertes contenant comme phase stationnaire de la silice de granulométrie = 0.070 à 0.2 mm (silice Merck). Celle-ci est préalablement lavée respectivement avec du dichlorométhane, de l'acétate d'éthyle et de l'éther de pétrole.
- Sur colonnes de silice (spherical silica) prépackées VersaPak No. 97757-U

I. 3. Solvants

Les solvants ont été distillés ou filtrés sous atmosphère d'argon avant utilisation :

- Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther diéthylique (Et_2O) ont été filtrés sur résine.
- L'éther de pétrole (EP), le diméthylformamide (DMF) et le dichlorométhane ont été distillés sur hydrure de calcium (CaH_2).

I. 4. Montage expérimental

Tube de Schlenk

Toute expérience effectuée dans un tube de Schlenk commence par ce protocole : le tube est séché à la flamme, sous vide. A température ambiante et sous argon, on verse rapidement le volume nécessaire de solvant. Celui-ci est ensuite dégazé à froid plusieurs fois avant d'être placé sous atmosphère d'argon.

Montage de Grignard

Toute expérience effectuée dans un ballon tricol commence par ce protocole : le ballon est séché à la flamme, sous flux d'argon. A température ambiante et sous flux d'argon, on introduit rapidement les réactifs et le volume nécessaire de solvant. La réaction peut ensuite suivre son cours.

I. 5. Purification du cuivre

L'iodure de cuivre que nous avons utilisé a été purifié selon la méthode de Dieter¹⁵¹ à partir d'un lot commercial provenant de chez Alfa Aesar lot N° E03R026.

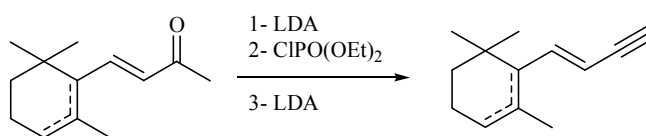
¹⁵¹ Dieter, R. K.; Silks, L. A.; Fishpaugh, J. A.; Kastner, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4679.

II. PREPARATION DES MATIERES PREMIERES

II. 1. Matières premières organiques

II. 1. 1. Préparation des alcynes vrais

a) Préparation du (E)-2-(but-1-en-3-ynyl)-1,3,3-triméthylcyclohex-1-ène¹⁵²

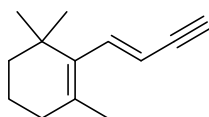


A une solution de LDA préparée à 0 °C à partir de 14,7 mL (105 mmol) de diisopropylamine dans le THF (solution 0,5 M) et de 42,5 mL de butyllithium (105 mmol, 2,5 M dans l'hexane), on additionne goutte à goutte, 19,4 g (0,1 mmol) d'α ou de β-ionone en solution dans 20 mL de THF distillé à -78 °C. La solution est agitée une heure à -78 °C, puis on y additionne 19 g (0,11 mmol) de diéthylchlorophosphate à -78 °C. Le mélange est abandonné sous agitation jusqu'à température ambiante. Ce mélange est ensuite ajouté à -78 °C à une solution de LDA (225 mmol dans le THF). Après agitation pendant six heures à -20 °C, le mélange est hydrolysé à cette même température par ajout d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après extraction au pentane (3x100 mL), les phases organiques sont réunies puis lavées par 50 mL d'eau et ensuite séchées sur MgSO₄ et enfin concentrées sous pression réduite.

Le résidu est alors purifié sur gel de silice (EP 100%).

¹⁵² Abarbri, M.; Parrain, J.-L.; Duchêne, A.; Thibonnet, J. *Synthesis* **2006**, 2951.

2-[(1'E)-(But-1'-ène-3'-ynyl)]-1,3,3-triméthylcyclohex-1-ène



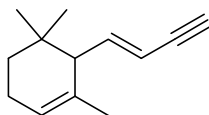
Rdt : 83 %

IR (cm⁻¹) : 3300 ; 3020 ; 2100 ; 1635 ; 1610.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,05 (6H, s) ; 1,45-1,69 (4H, m) ; 1,75 (3H, s) ; 2,04 (2H, t, *J* = 5,7) ; 2,96 (1H, dd, *J* = 2,2/0,8 Hz) ; 5,47 (1H, dd, *J* = 16,5/2,2 Hz) ; 6,71 (1H, dd, *J* = 16,5/0,8 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 18,9 ; 21,4 ; 28,6 (2C) ; 32,9 ; 33,8 ; 39,4 ; 76,8 ; 83,2 ; 110,7 ; 131,6 ; 136,6 ; 142,4.

3-[(1'E)-(But-1'-ène-3'-ynyl)]-2,4,4-triméthylcyclohex-1-ène



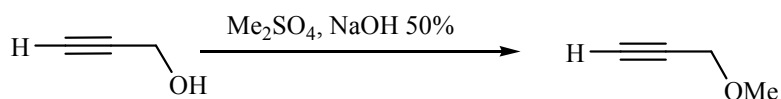
Rdt : 85 %

IR (cm⁻¹) : 3300 ; 3022 ; 2104 ; 1634.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 0,85 (3H, s) ; 0,90 (3H, s) ; 1,04-1,49 (2H, m) ; 1,58 (3H, d, *J* = 2 Hz) ; 2,00 (2H, m) ; 2,16 (1H, d, *J* = 9,7 Hz) ; 2,81 (1H, d, *J* = 2 Hz) ; 5,45 (1H, ddd, *J* = 15,8/2/0,6 Hz) ; 5,46 (1H, bs) ; 6,09 (1H, dd, *J* = 15,8/9,5 Hz).

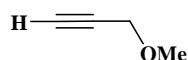
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 23,2 ; 23,4 ; 27,2 (2C) ; 28,0 ; 31,7 ; 32,7 ; 55,1 ; 76,6 ; 82,8 ; 110,3 ; 122,2 ; 133,0 ; 141,2.

b) Préparation du 3-méthoxyprop-1-yne.



56g (1mol) d'alcool propargylique, 126g (1mol) de sulfate de méthyle et 50 mL d'eau sont agités vigoureusement dans un ballon d'un litre refroidi par un mélange glace-sel, 110g de soude à

50% sont ajoutés goutte à goutte de telle façon que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 15 °C. L'agitation est poursuivie deux heures après la fin de l'addition, la phase organique est alors séparée par décantation puis séchée sur chlorure de calcium. On recueille 56g (0.8) d'oxyde de méthyle et de propargyle (Rdt = 80%, Eb₇₆₀ = 61-62 °C).



Rdt : 80%,

IR (cm⁻¹) : 3295, 2937, 2898, 2826, 2140, 1189, 1102

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,45 (1H, t, J = 2,4 Hz) ; 3,37 (3H, s) ; 4,08 (2H, d, J = 2,4 Hz)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 57,6 ; 61,1 ; 76,2 ; 79,6.

Les autres alcynes utilisés dans ce travail sont commerciaux.

II. 1.2. Synthèse des bromures propargyliques¹⁵³

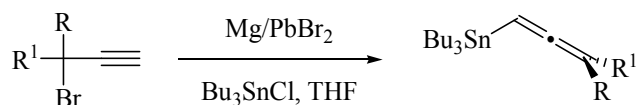
Dans un ballon bicol de 100 mL, contenant 30 g (110 mmol) de tribromure de phosphore, on additionne goutte à goutte 300 mmol d'alcool propargylique tout en maintenant la température entre -5 °C et 0 °C. L'addition terminée, l'agitation est maintenue deux heures à température ambiante. La phase organique est séparée, extraite au xylène (3 x 30 mL) puis séchée sur chlorure de calcium. Le bromure de propargyle est ensuite distillé (Rdt = 70-80 %).

Ont été préparés les bromures propargyliques suivants :

- le bromure de propargyle. (Rdt = 80 %).
- le 3-bromohept-1-yne. (Rdt = 74 %).
- le 3-bromobut-1-yne. (Rdt = 70 %).

II. 2. Matières premières organométalliques

II. 2. 1. Tributylstannyl allène par la méthode de Tanaka

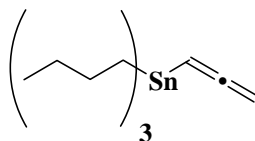


A une suspension de 12 mmol (1,2 éq.) de magnésium et 5 % de dibromure de plomb en solution dans 20 mL de THF. On additionne 2,7 mL (10 mmol, 1 éq.) de chlorure de tributylétain et 12 mmol (1,2 éq.) de bromure propargylique, après agitation pendant une heure, on hydrolyse avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore les solvants. Le produit est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther diéthylique = 95/5).

Les produits préparés sont:

- le 1-tributylstannyl allène (Rdt = 70 %).
- le 1-tributylstannylbuta-1,2-diène (Rdt = 67 %).
- le 1-tributylstannylhepta-1,2-diène (Rdt = 69 %).

1-(Tributylstannyl)allène



Rdt : 70 %

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 0,84 (9H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 1,02-1,74 (18H, m); 4,34 (1H, t, *J* = 7,1 Hz) ; 5,19 (2H, d, *J* = 7,1 Hz).

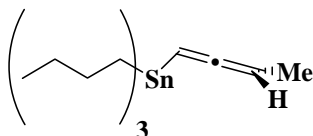
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 10,7 (3C) ; 14,1 (3C) ; 27,6 (3C) ; 29,3 (3C, *J* = 85 Hz) ; 63,5 (C, *J* = 161 Hz) ; 74,3 ; 210,2.

¹⁵³ Kirmann, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1926**, 39, 988.

IR (cm⁻¹) : 2880 ; 2858 ; 1928 ; 1467.

SM : **m/z(%)** 273(M⁺-57, 100) ; 271 (83) ; 269 (54) ; 217 (32) ; 215 (27) ; 213 (26) ; 177 (18) ; 159 (26).

1-Tributylstannylbuta-1,2-diène



Rdt : 67 %

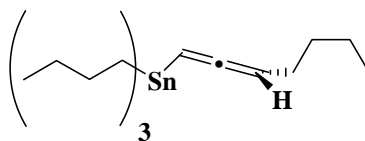
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 0,94 (9H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 1,30-1,68 (21H, m) ; 4,60 (1H, d, *J* = 4,0 Hz) ; 5,01 (1H, qd, *J* = 7,0 Hz, *J* = 4,0 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 10,7 (3C) ; 14,0 (3C) ; 17,7 ; 27,6 (3C, *J* = 85 Hz) ; 29,4 ; 74,6 (C, *J* = 184 Hz) ; 75,4 ; 209,6.

IR (cm⁻¹) : 2959, 2917, 1916.

SM : **m/z(%)** 344 (M⁺, 100) ; 291 (66) ; 235 (67) ; 177 (100) ; 145 (10) ; 123 (10) ; 121 (34) ; 41 (15).

1-Tributylstannylhepta-1,2-diène



Rdt : 69 %

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 0,89-1,63 (34H, m) ; 1,95-2,05 (2H, m) ; 4,58-4,69 (1H, m) ; 5,01-5,08 (1H, m).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 10,7 (3C) ; 14,1 (3C) ; 14,4 ; 27,7 ; 22,6 (3C, *J* = 28 Hz) ; 28,5 ; 29,4 (3C, *J* = 10 Hz) ; 32,6 ; 76,1 (C, *J* = 158 Hz) ; 80,5 (C, *J* = 22 Hz) ; 208,6

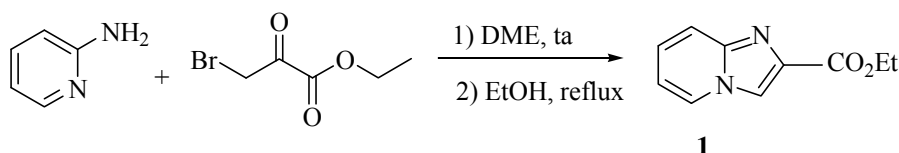
IR (cm⁻¹) : 2957, 2918, 1929.

SM : **m/z(%)** 386 (M⁺, 2) ; 329 (21) ; 291 (79) ; 235 (100) ; 234 (34) ; 233 (76) ; 177 (100) ; 121 (39).

Partie II : Synthèse et réactivité cupro-catalysée des acides 3-iodo, 3,6-diiodo et 3,8-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxyliques

I. Synthèse et réactivité de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

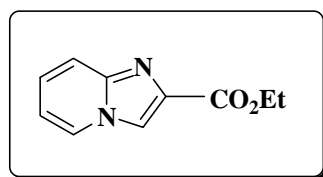
I.1. Synthèse d'éthyl imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate ¹⁵⁴



Dans un ballon de 100 mL on introduit 5 g de 2-amino-pyridine (0,05 mol) dans 50 mL du DME. Après refroidissement à 0 °C, on additionne le 3-bromo-éthyl-2-oxopropanoate (9 mL, 0,055 mol). L'addition terminée, on laisse agiter pendant douze heures à température ambiante, puis on évapore le DME sous vide. On ajoute 70 mL d'éthanol qui est ensuite chauffé à reflux pendant une nuit. Après évaporation de l'éthanol on ajoute une solution saturée de Na₂CO₃, ensuite on extrait au dichlorométhane (3x30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées. Le produit est purifié sur alumine / (100% CH₂Cl₂).

¹⁵⁴ Tschitschibabin A.E. *Ber.*, **1925**, 58, 1704.

Ethyl imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate



1

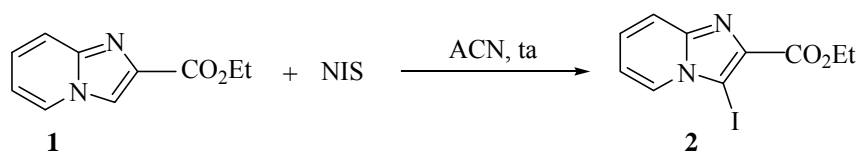
Rdt : 90%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,29 (3H, t, *J* = 7,1 Hz) ; 4,33 (2H, q, *J* = 7,1 Hz) ; 6,76 (1H, t, *J* = 6,3 Hz) ; 7,16 (1H, m) ; 7,57 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz ; *J* = 1,2 Hz) ; 8,08 (2H, m).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : 14,3 ; 60,9 ; 113,7 ; 116,9 ; 118,7 ; 126,0 ; 126,2 ; 136,6 ; 145,1 ; 163,2 .

SM : **m/z(%)** 190 (M, 43) ; 145 (28) ; 118 (100) ; 117 (13) ; 90 (15) ; 78 (31).

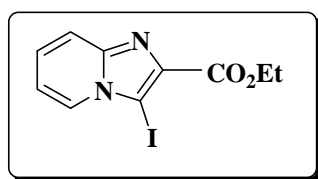
1.1.2. Synthèse d'éthyl 3-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate¹⁵⁵



Dans un ballon de 100 mL on introduit 1 g d'éthyl imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (5,2 mmol) dans 30 mL d'acétonitrile, puis on ajoute 1,17 g du *N*-iodosuccinimide (5,2 mmol). Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante. Après évaporation du solvant sous vide, le produit obtenu est chromatographié sur alumine / (100% de dichlorométhane).

¹⁵⁵ Hamdouchi, C.; de blas, J.; del Prado, M.; Gruber, J.; Heinz, B. A.; Vance, L. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 50.

Ethyl 3-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate



2

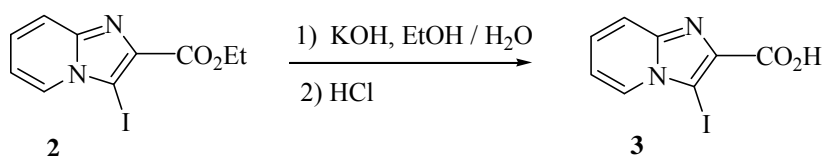
Rdt : 88%.

PF : 142-144 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,44 (3H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 4,47 (2H, q, *J* = 7,2 Hz) ; 6,96 (1H, t, *J* = 7 Hz) ; 7,16 (1H, m) ; 7,65 (1H, dt, *J* = 9,2 Hz ; *J* = 1,1 Hz) ; 8,23 (1H, dt, *J* = 7 Hz ; *J* = 1,1 Hz).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 14,8 ; 61,9 ; 68,9 ; 68,5 ; 115,1 ; 119,9 ; 127,5 ; 138,5 ; 148,2 ; 163,1.

I.1.3. Synthèse de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique.

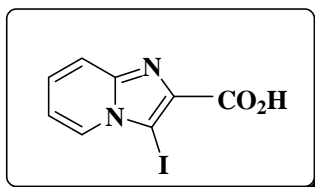


2

3

A une solution d'éthyl 3-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (1,5g, 4,7 mol) dans 5 mL d'éthanol, on ajoute 5 mL d'eau, puis (0,12 g, 7,05 mol) de hydroxyde de potassium (KOH). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante une nuit, ensuite on acidifie le milieu réactionnel avec une solution d'acide chlorhydrique 1M. Le précipité formé est lavé à l'eau et à l'Ether, puis séché à l'étuve.

Acide 3-iodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique



3

Rdt : 97%

PF : 206-208°C

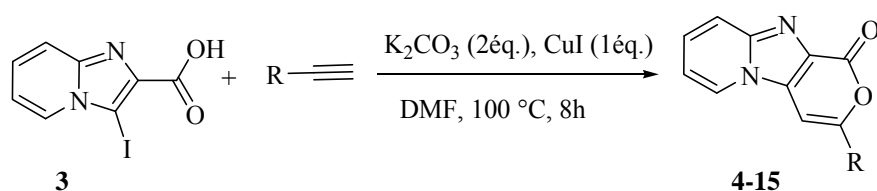
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,10 (1H, t, *J* = 7,1 Hz) ; 7,40 (1H, t, *J* = 8,9 Hz) ; 7,61 (1H, d, *J* = 9 Hz) ; 8,39 (1H, d, *J* = 7,2 Hz).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 72 ; 115,1 ; 118,5 ; 127,6 ; 127,9 ; 138,7 ; 147,1 ; 164,1.

SM : m/z(%) 288 (M, 76) ; 244 (50) ; 117 (20) ; 78 (100) ; 51 (18).

I. 2. Préparation des 1*H*-pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-ones

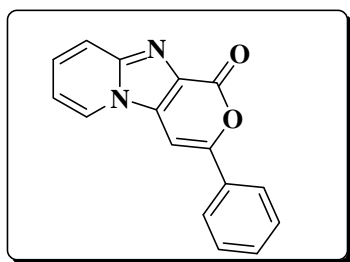
I. 2.1. Mode opératoire général



Dans un Schlenk séché à la flamme, sous vide et sous circulation d'argon, on place 0,5 g de l'acide 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique (1,73 mmol) et 0,47 g de carbonate de potassium (3,46 mmol) dans 10 mL de diméthylformamide distillé. Après dix minutes d'agitation, on additionne (0,33 g) d'iodure de cuivre (1,77 mmol) et l'alcyne vrai (3,46 mmol), puis on chauffe à 100 °C sous agitation pendant toute la nuit. Le milieu est filtré par la suite sur Célite, puis extrait à l'acétate d'éthyle (3x30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis séchées sur sulfate de magnésium. Une fois le solvant éliminé sous vide, les produits sont purifiés soit par chromatographiés sur gel de silice en utilisant l'éluant éther / acétate d'éthyle (50/50) soit par recristallisation en utilisant l'éther de pétrole/diclorométhane (80/20).

I.2. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

3-Phénylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one¹⁵⁶



4

Rdt : 40 %

PF : 148-150 °C.

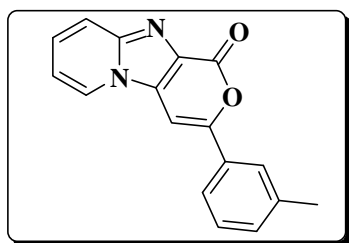
RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 7,22 (1H, t, *J* = 6,6 Hz) ; 7,51-7,58 (4H_{ar}, m) ; 7,75 (1H, d, *J* = 9,4 Hz) ; 7,92 (2H, d, *J* = 7,4 Hz) ; 8,26 (s, 1H) ; 8,87 (1H, d, *J* = 6,6 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) : 92 ; 114 ; 118,5 ; 124,8 (2C) ; 126,8 ; 127,2 ; 129,2 (2C) ; 129,6 ; 129,9 ; 131,8 ; 133,1 ; 147,0 ; 153,0 ; 157,8.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3108 ; 1716 ; 1637 ; 1607 ; 1120.

SM (m/z) : 262 (M, 100) ; 234 (23) ; 205 (62) ; 157 (10) ; 129 (14) ; 78 (42) ; 51 (25).

3-(3-Méthylphényl)pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



5

Rdt : 41 %

PF : 180-182 °C.

RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 2,45 (3H, s) ; 7,12 (1H, t, *J* = 6,0 Hz) ; 7,24-7,32 (2H_{ar}, m) ; 7,35-7,45 (2H_{ar}, m) ; 7,75 (1H, d, *J* = 9,2 Hz) ; 7,79 (1H, s) ; 7,81 (1H, d, *J* = 7 Hz) ; 8,27 (1H, d, *J* = 6 Hz).

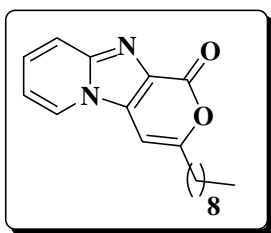
RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) : 26,6 ; 97,0 ; 118,7 ; 123,5 ; 127,2 ; 130,4 ; 131,7 ; 132,6 ; 133,8 ; 134,1 ; 135,1 ; 135,4 ; 136,9 ; 142,1 ; 143,3 ; 158,7 ; 163.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3102 ; 1730 ; 1634 ; 1607 ; 1120.

SM (m/z) : 276 (M, 100) ; 248 (32) ; 205 (14) ; 91 (14) ; 78 (29).

¹⁵⁶ Hellal, M.; Bourguignon, J.-J.; Bihel, F.J.-J. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49, 62

3-Nonylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



6

Rdt : 66 %

PF : 136-138 °C.

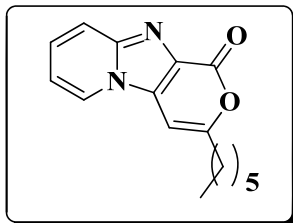
RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 0,82 (3H, t, *J* = 7 Hz) ; 1,20-1,24 (12H, m) ; 1,65 (2H, qt, *J* = 7 Hz) ; 2,61 (2H, t, *J* = 7.2 Hz) ; 7,10 (1H, t, *J* = 6.6 Hz) ; 7,33 (1H, s) ; 7,48 (1H, dd, *J* = 9,2 Hz, *J* = 6,6 Hz) ; 7,69 (1H, d, *J* = 9,2 Hz) ; 8,78 (1H, d, *J* = 6,6 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) : 14,5 ; 23,0 ; 27,7 ; 29,4 ; 29,7 (2C) ; 29,8 ; 32,3 ; 34,5 ; 92,1 ; 114,1 ; 120,0 ; 125,0 ; 127,7 ; 128,2 ; 132,6 ; 147,5 ; 159,5 ; 160,7.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3106 ; 2917 ; 174 ; 1627 ; 1469 ; 1146 ; 1035.

SM (m/z) : 312 (M, 100) ; 213 (39) ; 199 (51) ; 171 (33) ; 130 (27) ; 78 (40).

3-Héxylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



7

Rdt : 50 %

PF : 141-143 °C.

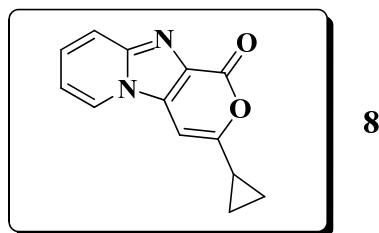
RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 0,90 (3H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 1,30-1,36 (6H, m) ; 1,73 (2H, qt, *J* = 7,0 Hz) ; 2,66 (2H, t, *J* = 7,6 Hz) ; 6,61 (1H, s) ; 6,96 (1H, t, *J* = 6,8 Hz) ; 7,36 (1H, dd, *J* = 9 Hz, *J* = 6,8 Hz) ; 7,72 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 8,11 (d, *J* = 6,8 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) : 14,5 ; 23,0 ; 27,6 ; 29,0 ; 31,8 ; 34,4 ; 92,1 ; 114,1 ; 120,2 ; 125,3 ; 127,7 ; 128,1 ; 132,6 ; 147,4 ; 159,4 ; 160,6.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3109 ; 2954 ; 1722 ; 1624 ; 1269 ; 1140.

SM (m/z) : 270 (M, 100) ; 199 (65) ; 171 (50) ; 130 (40) ; 79 (26) ; 78 (68).

3-[Cyclopropyl]pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



Rdt : 62 %.

PF : 150-152 °C.

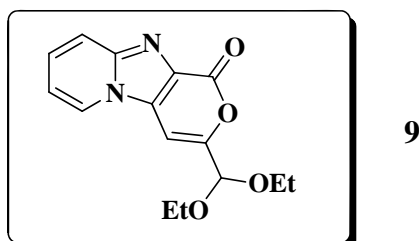
RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 0,99- 1,03 (2H, m) ; 1,14-1,18 (2H, m) ; 1,91-1,97 (1H, m) ; 6,68 (1H, s) ; 6,96 (1H, t, *J* = 6,6 Hz) ; 7,35 (1H, dd, *J* = 9,4 Hz, *J* = 6,6 Hz) ; 7,71 (1H, d, *J* = 9,4 Hz) ; 8,12 (1H, d, *J* = 6,6 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO): 7,5 (2C) ; 14,2 ; 89,5 ; 113,2 ; 119,1 ; 124 ; 126,4 ; 127,4 ; 132,2 ; 146,4 ; 158,2. 160.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3091 ; 1739 ; 1621 ; 1516 ; 1037.

SM (m/z) : 226 (100) ; 197 (30) ; 184 (26) ; 169 (93) ; 155 (16) ; 129 (26) ; 78 (93) ; 51 (34) ; 39 (14).

3-(Diéthoxyméthyl)pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



Rdt : 43 %.

PF : 168-170 °C.

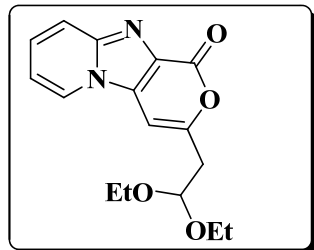
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,30 (6H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 3,66-3,79 (4H, m) ; 5,36 (1H, s) ; 7,01 (1H, t, *J* = 6,6 Hz) ; 7,16 (1H, s) ; 7,40-7,43 (1H, m) ; 7,74-7,76 (1H, m) ; 8,18-8,21 (1H, m).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 15,1 (2C) ; 63,0 (2C) ; 91,7 ; 98,0 ; 114,2 ; 119,7 ; 124,7 ; 128,2 ; 128,5 ; 131,2 ; 147,3 ; 154,7 ; 158,0.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3050 ; 1734 ; 1685 ; 1636 ; 1506.

SM (m/z) : 288 (M, 70) ; 260 (54) ; 243 (62) ; 231 (39) ; 215 (100) ; 185 (46) ; 78 (72) ; 75 (49) ; 47 (68).

3-(2',2'-Diéthoxyethyl)pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



10

Rdt : 45 %.

PF : 164-166 °C.

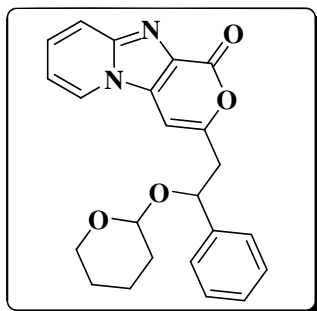
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,17 (6H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 2,96 (2H, d, *J* = 5,6 Hz) ; 3,51-3,77 (4H, m); 4,96 (1H, t, *J* = 5,8 Hz) ; 6,75 (1H, s) ; 6,99 (1H, t, *J* = 6,7 Hz) ; 7,38 (1H, dd, *J* = 9,4 Hz, *J* = 6,7 Hz) ; 7,73 (1H, d, *J* = 9,4 Hz) ; 8,12 (1H, d, *J* = 6,7 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 14,8 (2C) ; 39,0 ; 62,2 (2C) ; 93,5 ; 100,0 ; 113,9 ; 118,8 ; 121,1 ; 124,4 ; 127,5 ; 128,5 ; 145,2 ; 155,4 ; 158,2.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3070 ; 2964 ; 1735 ; 1685 ; 1636 ; 1507.

SM (m/z) : 302 (M, 3) ; 229 (16) ; 228 (23) ; 200 (17) ; 103 (100) ; 78 (45) ; 75 (89) ; 47 (64).

3-[2-(Phényl tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)éthyl]pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridine-1-one



11

Rdt : 60 %.

PF : 201-203 °C.

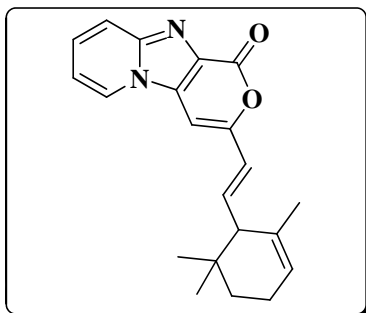
RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 1,14-1,68 (6H, m) ; 2,95 (1H, dd, *J* = 14,5 Hz, *J* = 6,0 Hz) ; 3,19 (1H, dd, *J* = 14,5 Hz, *J* = 8,5 Hz) ; 3,40-3,45 (1H, m) ; 3,63-3,68 (1H, m) ; 4,45 (1H, t, *J* = 6,0 Hz) ; 5,27 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 5,0 Hz) ; 6,76 (1H, s) ; 6,97 (1H, t, *J* = 6,8 Hz) ; 7,28-7,37 (6H, m) ; 7,72 (1H, d, *J* = 9,2 Hz) ; 8,07 (1H, d, *J* = 6,8 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) : 20,0 ; 25,7 ; 31,0 ; 43,2 ; 62,8 ; 74,6 ; 94,1 ; 96,0 ; 114,2 ; 120,12 ; 124,8 ; 126,7 ; 127,2 (2C) ; 128,4 ; 128,5 ; 129,1 (2C) ; 132,4 ; 141,1 ; 147,4 ; 156,5 ; 159,3.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3070 ; 1732 ; 1625 ; 1348 ; 1124.

SM (m/z) : 390 (M, 1) ; 200 (100) ; 182 (6) ; 154 (5) ; 129 (6) ; 85 (29) ; 78 (20) ; 57 (9) ; 41 (9).

(E)-3-[2-(2,6,6-Triméthylcyclohex-2-ényl)vinyl]pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



12

Rdt : 60 %.

PF : 125-127 °C.

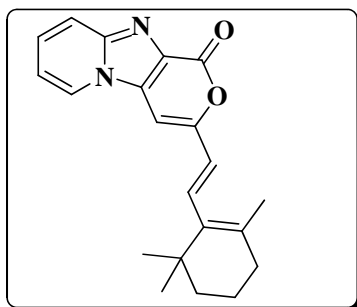
RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 0,85 (3H, s) ; 0,91 (3H, s) ; 1,50-1,53 (2H, m) ; 1,58 (3H, s) ; 1,99-2,02 (2H, m) ; 2,36-2,40 (1H, m) ; 5,48 (1H, bs) ; 6,20-6,24 (2H, m) ; 7,33 (1H, t, *J* = 6,4 Hz) ; 7,46 (1H, s) ; 7,53 (1H, dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 6,4) ; 7,72 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 8,74 (1H, d, *J* = 6, 4 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) : 22,7 ; 26,6 ; 27,7 ; 30,8 ; 32,8 ; 53,5 ; 94,0 ; 113,8 ; 118,4 ; 121,6 ; 123,4 ; 126,7 ; 127,3 ; 129,3 ; 132,7 ; 132,8 ; 135,5 ; 146,8 ; 152,2 ; 157,6.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3065 ; 2926 ; 1732 ; 1637 ; 1508 ; 1262 ; 1035.

SM (m/z) : 334 (M⁺, 99) ; 278 (100) ; 249 (54) ; 213 (96) ; 149 (49) ; 39 (34).

(E)-3-[2-(2,6,6-Triméthylcyclohex-1-ényl)vinyl]pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



13

Rdt : 65 %.

PF : 119-121 °C.

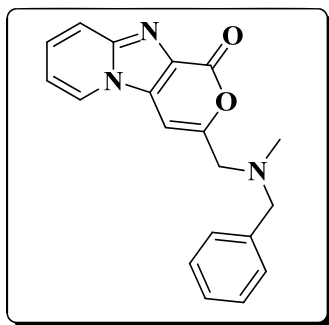
RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 1,08 (6H, s) ; 1,49-1,58 (m, 4H) ; 1,78 (3H, s) ; 2,07 (2H, t, *J* = 6,0 Hz) ; 6,28 (1H, d, *J* = 15,4 Hz) ; 6,88 (1H, d, *J* = 15,0 Hz) ; 7,14 (1H, t, *J* = 6,6 Hz) ; 7,48 (1H, s) ; 7,49 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 6,6 Hz) ; 7,70 (1H, d, *J* = 8,6 Hz) ; 8,72 (1H, d, *J* = 6,6 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) : 19,1 ; 21,8 ; 28,9 (2C) ; 33,3 ; 34,3 ; 92,3 ; 113,9 ; 119,7 ; 123,4 ; 124,1 ; 124,8 ; 128,1 ; 131,9 ; 132,8 ; 133,4 ; 136,9 ; 152,9 ; 154,2.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3071 ; 1327 ; 1637 ; 1508 ; 1262 ; 1035.

SM (m/z) : 334 (M⁺, 50) ; 278 (58) ; 249 (39) ; 213 (40) ; 199 (39) ; 185 (37) ; 129 (25) ; 122 (32) ; 107 (24) ; 91 (17) ; 78 (72) ; 69 (23) ; 44 (86) ; 36 (100).

3-[(N-benzyl-N-méthyl-amino)méthyl]pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



14

Rdt : 40 %.

PF : 175-176 °C.

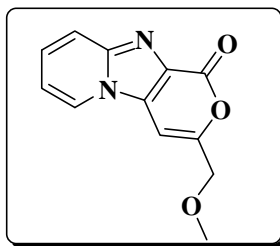
RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 2,39 (3H, s) ; 3,58 (2H, s) ; 3,71 (2H, s) ; 6,96 (1H, s) ; 6,99 (1H, t, *J* = 6,8 Hz) ; 7,28-7,38 (6H, m) ; 7,74 (1H, d, *J* = 9,2 Hz) ; 8,17 (1H, d, *J* = 6,8 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 42,7 ; 58,0 ; 61,9 ; 92,6 ; 113,9 ; 119,7 ; 124,5 (2C) ; 127,3 ; 127,4 ; 128,1 ; 128,2 ; 128,8 (2C) ; 131,4 ; 138,3 ; 147,0 ; 157,5 ; 158,7.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3094 ; 2852 ; 1731 ; 1616.

SM (m/z) : 319 (21) ; 275 (8) ; 228 (7) ; 199 (15) ; 184 (14) ; 134 (28) ; 120 (14) ; 91 (100) ; 78 (20).

3-[Méthoxyméthyl]pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



15

Rdt : 55 %

PF : 155-157 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,56 (3H, s) ; 4,45 (2H, s) ; 6,94 (1H, s) ; 7,02 (1H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 7,42 (1H, dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 7,2 Hz) ; 7,78 (1H, d, *J* = 10,2 Hz) ; 8,18 (1H, d, *J* = 7,2 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 59,2 ; 70,4 ; 91,9 ; 114,0 ; 119,6 ; 124,5 ; 127,5 ; 128,2 ; 132,1 ; 147,2 ; 155,6 ; 158,3.

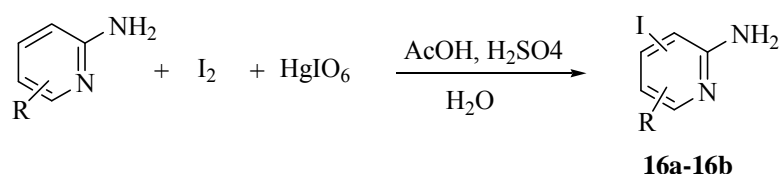
IR (KBr, cm⁻¹) : 3091 ; 1739 ; 1621 ; 1516 ; 1037.

SM (m/z) : 230 (M, 100) ; 199 (29) ; 185 (40) ; 171 (50) ; 157 (19) ; 143 (18) ; 129 (39) ; 79 (15) ; 78 (91) ; 51 (28).

II : Synthèse et réactivité cupro-catalysée des acide 3,6- ou 3,8-diiodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxyliques.

II. 1. Synthèse des acide 3,6- ou 3,8-diiodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxyliques.

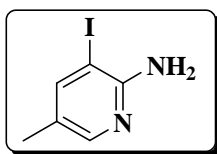
II. 1. 1. Synthèse du 3 ou 5-iodo-2-aminopyridine ¹⁵⁷



¹⁵⁷ Dolci, L.; Dolle, F.; Valette, H.; Vaufrey, F.; Fuseau, C.; Bottlaender, M.; Crouzel, C. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 467.

Dans un tricol de 250 mL on met 5 g (0,04 mol) de 5-méthyl-2-aminopyridine et 2 g (9,4 mmol) du HgIO_6 dans 25 mL d'acétone. Puis 4,7 g (0,01 mol) d'iode moléculaire dans 50 ml d'acétone sont additionnés goutte à goutte. On chauffe le mélange réactionnel à 80-90 °C pendant deux heures. Une fois le mélange réactionnel refroidi, on ajoute une solution de thiosulfate de sodium à 10% jusqu'à décoloration, suivie d'addition de 50 mL d'une solution NaOH 2N. Le mélange est ensuite filtré puis lavé à l'eau et séché à l'étuve, le produit obtenu est purifié sur alumine en utilisant le dichlorométhane comme éluant.

3-Iodo-5-méthyl-2-aminopyridine



16a

Rdt : 62%

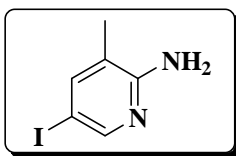
PF : 62-64 °C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,31 (3H, s) ; 7,51 (1H, d, $J = 0,9$ Hz) ; 8,09 (1H, d, $J = 0,9$ Hz).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 23,1 ; 79,7 ; 125,1 ; 146,1 ; 148,7 ; 163,9.

SM : **m/z(%)** 234 (M, 100) ; 107 (24) ; 80 (22) ; 53 (20) ; 52 (11).

5-Iodo-3-méthyl-2-aminopyridine



16b

Rdt : 62%.

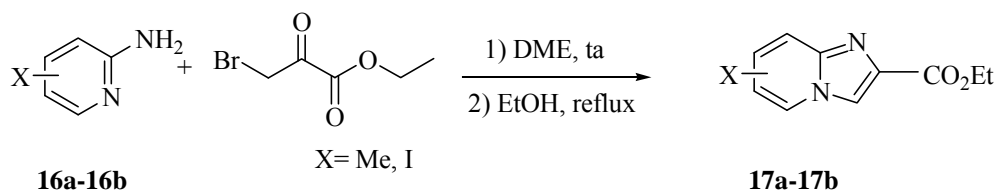
PF : 90-92 °C.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,32 (3H, s) ; 7,72 (1H, d, $J = 0,8$ Hz) ; 7,86 (1H, d, $J = 0,8$ Hz).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 16,9 ; 78,1 ; 119,3 ; 114,4 ; 151,1 ; 156,3.

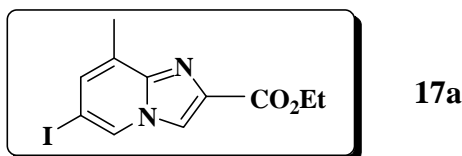
SM : **m/z(%)** 234 (M, 100) ; 107 (20) ; 80 (27) ; 53 (15).

II. 1. 2. Synthèse de 6-iodo-8-méthylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et 8-iodo-6-méthylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ^{158,159}



Dans un ballon de 100 mL, on met 5 g du 5-iodo-3-méthyl-2-amino-pyridine (0,02 mol) dans 50 mL du DME. La solution est ensuite refroidie dans un bain de glace à 0 °C, 3,63 mL du 3-bromo-ethyl-2-oxopropanoate (0,023 mol) sont additionnées goutte à goutte. L'addition terminée, on laisse agiter pendant douze heures à température ambiante. On évapore le DME sous vide et on ajoute 70 mL d'éthanol puis on chauffe à reflux pendant une nuit. L'éthanol est chassé à l'évaporateur sous vide. Le mélange est alcalinisé avec une solution saturée du Na₂CO₃, filtré, lavé à l'eau et le solide obtenu, est séché à l'étuve.

Ethyl-6-iodo-8-méthylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate



Rdt : 91%.

PF : 110-112 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,41(3H, t, *J* = 6,9 Hz) ; 2,6 (3H, s) ; 4,45 (2H, q, *J* = 6,9 Hz) ; 7,22 (1H, s) ; 8,09 (1H, s) ; 8,27 (1H, s).

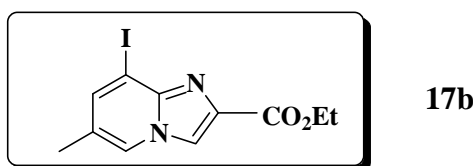
RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 14,4 ; 16,9 ; 61,3 ; 116,9 ; 128,7 ; 130,4 ; 132,6 ; 136,3 (2C) ; 144,5 ; 162,9.

SM : *m/z*(%) 330 (M, 38) ; 258 (100) ; 217 (16) ; 131 (21) ; 103 (11) ; 91 (8).

¹⁵⁸Kazock, J.-Y.; Enguehard-Gueiffier, C.; Théry, I.; Gueiffier, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78,154.

¹⁵⁹Sundberg, R.-J.; Biswas, S.; Kumar Murthi, K.; Rowe, D.; McCall, J.W.; Dzimiński, M.T. *J. Med. Chem.* **1998**, 41,

Ethyl-8-iodo-6-méthylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate



Rdt : 93%.

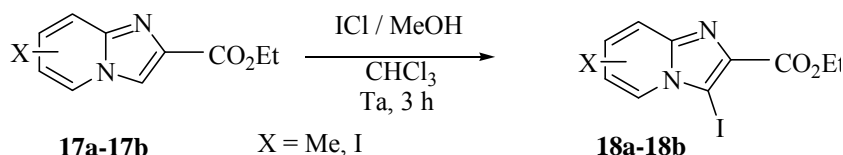
PF : 108-110 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,41 (3H, t, *J* = 6,9 Hz) ; 2,37 (3H, s) ; 4,45 (2H, q, *J* = 6,9 Hz) ; 7,63 (1H, s) ; 7,91 (1H, s) ; 8,20 (1H, s).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 14,3 ; 17,7 ; 61,2 ; 84,5 ; 118,5 ; 123,9 ; 124,6 ; 136,7 ; 138,9 ; 143,9 ; 163,0.

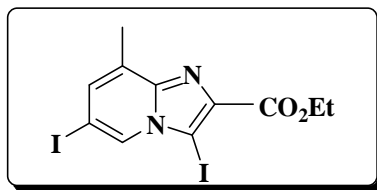
SM : **m/z**(%) 330 (M, 44) ; 286 (14) ; 257 (100) ; 217 (15) ; 103 (11).

II. 2.3. Synthèse des 3,6 ou 3,8-diiodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate



Dans un ballon de 250 mL, sous circulation d'argon, on place 5 g de composé (15 mmol) **17a** ou **17b** en solution dans 100 mL du chloroforme. On ajoute, goutte à goutte 2,43 g de chlorure d'iode dissout dans 30 ml de méthanol. Après agitation pendant trois heures à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par une solution de thiosulfate de sodium à 10% jusqu'à décoloration, puis on ajoute 30 mL d'une solution saturée de Na₂CO₃. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (3x30 mL), puis les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium, puis filtrées et évaporées. Le brut réactionnel est alors purifié par passage sur colonne d'alumine en utilisant le DCM comme éluant.

Ethyl-8-méthyl -3,6-diodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate



18a

Rdt : 93%

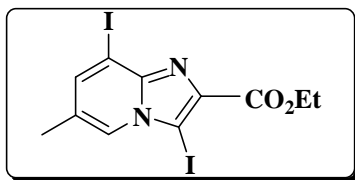
F : 200-202 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,47 (3H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 2,65 (3H, s) ; 4,49 (2H, q, *J* = 7,2 Hz) ; 7,33 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 8,38 (1H, d, *J* = 1,2 Hz).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 14,9 ; 17,6 ; 31,9 ; 60,6 ; 94,1 ; 125,8 ; 129,3 ; 139,6 ; 144,5 ; 147,1 ; 166,8.

SM : **m/z**(%) 456 (M, 80) ; 383 (100) ; 257 (27) ; 129 (15) ; 102 (11) ; 91 (15).

Ethyl-6-méthyl-3,8-diodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate



18b

Rdt : 93%.

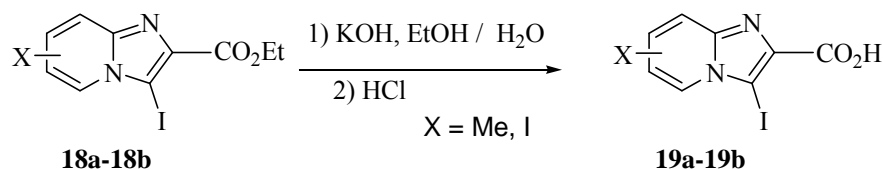
F : 170-172 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,48 (3H, t, *J* = 6,9 Hz) ; 2,04 (3H, s) ; 4,49 (2H, q, *J* = 6,9 Hz) ; 7,72 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 8,20 (1H, d, *J* = 1,2 Hz).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 14,3 ; 17,9 ; 30,9 ; 61,6 ; 84,7 ; 125,0 ; 125,3 ; 137,9 ; 139,6 ; 144,5 ; 166,8.

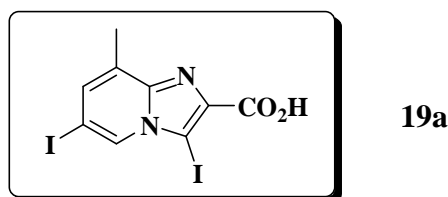
SM : **m/z**(%) 456 (M, 52) ; 383 (100) ; 129 (16) ; 91 (9).

II.1.4. Synthèse des acides 3,6 ou 3,8-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxyliques



Dans un ballon de 100 mL, on introduit 8,5 g de 3,6 ou de 3,8-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique (0,02 mol) en solution dans 20 ml d'éthanol, on ajoute 20 ml d'eau, puis (1,68 g, 0,03 mol) de KOH. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, ensuite on acidifie le milieu réactionnel avec une solution d'acide chlorhydrique 1M. Le précipité formé est lavé à l'eau et à l'Ether, puis séché à l'étuve.

*Acide-8-méthyl-3,6-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique*



Rdt : 91%.

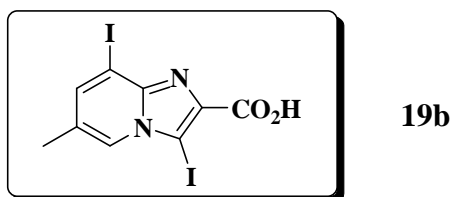
PF : 274-276 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,46 (3H, s) ; 7,46 (1H, s) ; 8,39 (1H, s).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 16,1 ; 72,7 ; 79,9 ; 129,6 ; 129,8 ; 133,3 ; 138,4 ; 146,3 ; 163,9.

SM : **m/z**(%) 428 (M, 100) ; 384 (46) ; 302 (35) ; 253 (32) ; 128 (26) ; 91 (31).

*Acide-6-méthyl-3,8-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique*



Rdt : 97%.

PF : 168-170 °C.

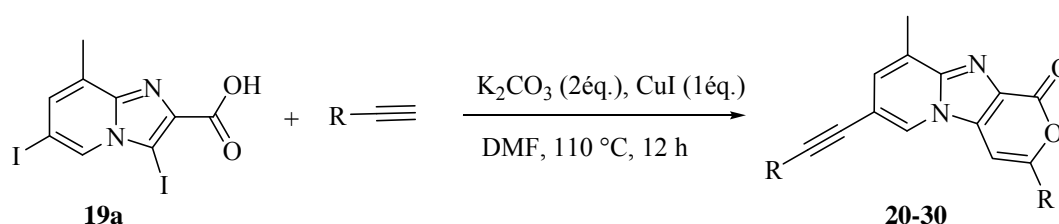
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,50 (1H, s) ; 7,84 (1H, s) ; 8,21 (1H, s).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 17,6 ; 75,1 ; 85,8 ; 125,8 ; 125,9 ; 138,5 ; 139,8 ; 145,5 ; 164,0.

SM : $m/z(\%)$ 428 (M, 100) ; 383 (81) ; 253 (32) ; 129 (25) ; 128 (41) ; 91 (28).

II. 2. Synthèse de 6-alcynylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridinones

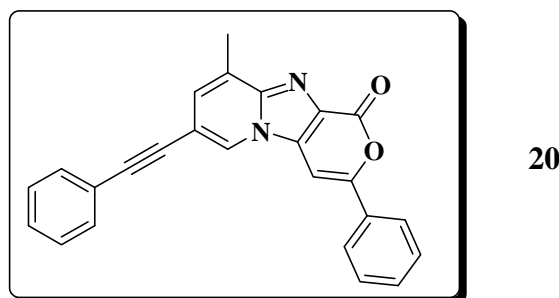
II. 2. 1. Mode opératoire général



Dans un schlenk séché à la flamme et mis sous circulation d'argon, on introduit 0,5 g d'acide 3,6-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique (1,16 mmol), 0,32 g de carbonate de potassium (2,33 mmol) et 10 mL de diméthylformamide anhydre, on agite pendant dix minutes, puis 4,20 mmol d'alcyne vrai et 1,16 mmol (0,31 g) d'iodure de cuivre (I) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 110 °C pendant une nuit. Une fois la réaction terminée (suivie par CCM), on laisse refroidir, on filtre sur Célite, puis on extrait à l'acétate d'éthyle (3x30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure d'ammonium (3x10mL), puis par de l'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium. Une fois les solvants éliminés sous vide, les produits sont chromatographiés sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther = 60/40).

II. 2. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

*9-Méthyl-3-phényl-7-(phényléthynyl)pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one*



Rdt : 50 %.

PF : 242-244 °C.

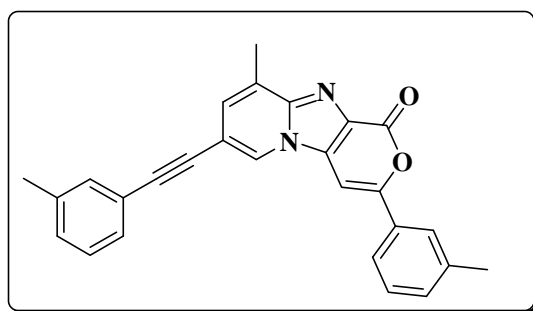
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,71 (3H, s) ; 7,28(1H, s) ; 7,30 (2H, d, *J* = 7,9 Hz) ; 7,30; 7,41-7,58 (7H_{ar}, m) ; 7,94 (2H, d, *J* = 7,5 Hz) ; 8,34 (1H, s).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 17,1 ; 84,6 ; 90,0 ; 92,1 ; 111,1 ; 122,1 ; 124,8 ; 125,2 (4C) ; 128,5(2C) ; 128,9 (2C) ; 129,0 ; 129,2 ; 129,6 ; 130,1 ; 131,6(2C) ; 132,9 ; 147,0 ; 155,3 ; 158,2.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3089 ; 2921 ; 2244 ; 1718 ; 1605 ; 1510 ; 1401 ; 1334 ; 1118 ; 869 813.

SM (m/z) : 377 (27) ; 376 (M,100) ; 348 (16) ; 319 (26) ; 77 (28), 44 (19).

9-Méthyl-3-(3-méthylphényl)-7-(3-méthylphényléthynyl)pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



21

Rdt : 48 %

PF : 180-182 °C.

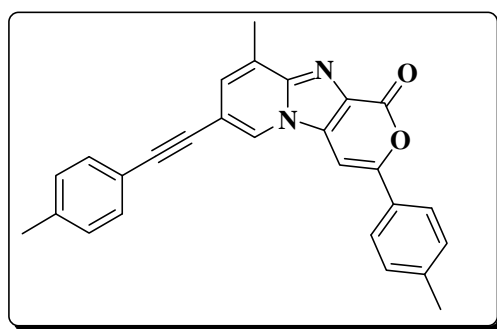
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,40 (3H, s) ; 2,45 (3H, s) ; 2,71 (3H, s) ; 7,21(1H, s) ; 7,27-7,39 (7H_{ar}, m) ; 7,79 (2H, s) 8,34 (1H, s).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 17,1 ; 21,2 ; 21,4 ; 84,2 ; 89,8 ; 92,3 ; 111,2 ; 121,9 ; 122,4 ; 124,7 ; 126,0 ; 128,1 ; 128,4 ; 128,7 ; 128,8 ; 129,2 ; 129,7 ; 129,9 ; 131,0 ; 131,6 ; 132,1 ; 133,0 ; 138,3 ; 138,8 ; 147,0 ; 155,5 ; 158,3.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3089 ; 2921 ; 2246 ; 1710 ; 1605 ; 1510 ; 1401 ; 1118 ; 1010 ; 862 ; 814 ; 771.

SM (m/z) : 405 (30) ; 404 (M,100) ; 376 (17) ; 347 (15) ; 91 (12).

9-Méthyl-3-(4-méthylphényl)-7-(4-méthylphényléthynyl)pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



22

Rdt : 55 %

PF : 191-193 °C.

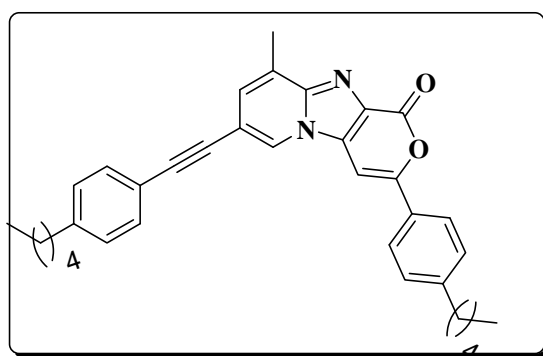
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,33 (3H, s) ; 2,35 (3H, s) ; 2,62 (3H, s) ; 7,12-7,23 (6Har, m) ; 7,36 (2H, d, *J* = 7,8 Hz) ; 7,73 (2H, d, *J* = 7,8 Hz) ; 8,22 (1H, s).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 17,1 ; 21,1 ; 21,6 ; 84,0 ; 89,4 ; 92,3 ; 111,3 ; 119,0 ; 124,8 ; 125,2(2C) ; 127,9 ; 128,9 ; 129,2 ; 129,3 (2C) ; 129,6 ; 129,7 (2C) ; 131,5 (2C) ; 133,1 ; 140,6 ; 146,9 ; 155,7 ; 158,3.

IR (KBr, cm⁻¹) : 771 ; 814 ; 862 ; 1010 ; 1118 ; 1334 ; 1401 ; 1510 ; 1605 ; 1710 ; 2246 ; 2921 ; 3089.

SM (m/z) : 405 (30) ; 404 (M, 100) ; 375 (26) ; 348 (13) ; 91 (16).

9-Méthyl-3-(4-péntylphényl)-7-(4-péntylphényléthynyl)pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



23

Rdt : 66 %.

PF : 140-142 °C.

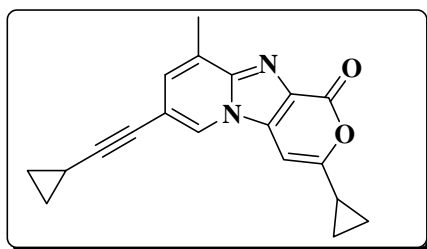
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 0,91 (6H, t, *J* = 7 Hz) ; 1,34-1,37 (8H, m) ; 1,62-1,68 (4H, m) ; 2,62-2,67(4H, m) ; 2,67 (3H, s) ; 7,17-7,73 (6H, m) ; 7,45 (2H, d, *J* = 8,1 Hz) ; 7,82 (2H, d, *J* = 8,3 Hz) ; 8,28 (1H, s).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 14,0 (3C) ; 17,1; 22,5 (3C) ; 30,8 ; 31,5 ; 35,7 ; 35,9 ; 83,9 ; 89,3 ; 92,3 ; 111,1 ; 119,1 ; 124,7 ; 125,1 (2C) ; 128,5 (2C) ; 127,6 ; 128,8 ; 128,9 ; 129,2 ; 131,4 (4C) ; 133,2 ; 144,2 ; 145,5 ; 146,7 ; 155,4 ; 158,2.

IR (KBr, cm^{-1}) : 748 ; 811 ; 914 ; 1011 ; 1115 ; 1188 ; 1335 ; 1445 ; 1516 ; 1599 ; 1727 ; 2246 ; 2923 ; 3089.

SM (m/z) : 517 (38) ; 516 (M,100) ; 376 (17) ; 115 (4) ; 91 (5) ; 43 (5).

3-Cyclopropyl-7-(cyclopropyléthynyl)-9-méthylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



24

Rdt : 56 %

PF : 166-168 °C.

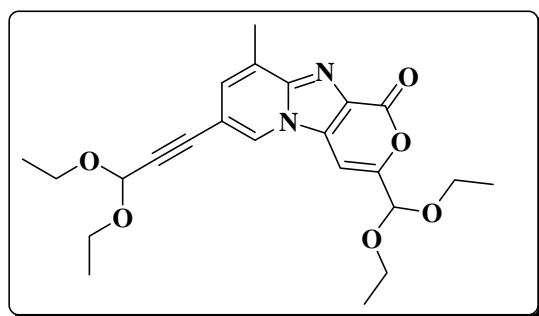
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 0,7-0,96 (8H, m) ; 1,82-1,92 (2H, m) ; 2,55 (3H, s) ; 6,52 (1H, s) ; 7,02 (1H, s) ; 7,99 (1H, s).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 0,12 ; 8,2 (2C) ; 8,8 (2C) ; 14,7 ; 17,2 ; 90,0 ; 96,6 ; 111,6 ; 124,5 ; 126,3 ; 129,0 ; 129,7 ; 133,3 ; 136,1 ; 142,6 ; 158,4 ; 161,0.

IR (KBr, cm^{-1}) : 773 ; 812 ; 959 ; 1028 ; 1192 ; 1328 ; 1616 ; 1730 ; 2257 ; 3089.

SM (m/z) : 305 (22) ; 304 (M,100) ; 247 (43) ; 206 (14) ; 128 (20) ; 77 (22) ; 41 (48).

3-Diéthoxyméthyl-7-(diéthoxyprop-1-yn-1-yl)-9-méthylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one.



25

Rdt : 56 %

PF : 74-76 °C

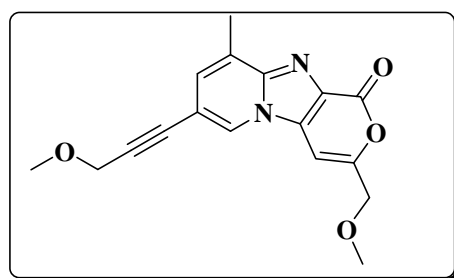
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 1,22 (12H, t, $J = 6$ Hz) ; 2,58 (3H, s) ; 3,56-3,78 (8H, m) ; 5,28 (1H, s) ; 5,42 (1H, s) ; 7,04 (1H, s) ; 7,13 (1H, s) ; 8,18 (1H, s).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 15,1 (4C) ; 17,1 ; 61,2 (2C) ; 62,7 (2C) ; 80,4 ; 87,3 ; 91,5 ; 92,6 ; 97,5 ; 109,8 ; 125,6 ; 128,8 ; 129,8 ; 131,8 ; 134,4 ; 147,0 ; 155,27 ; 158,0.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1042 ; 1011 ; 1115 ; 1188 ; 1335 ; 1445 ; 1516 ; 1599 ; 1727 ; 2246 ; 2923 ; 3089.

SM (m/z) : 428 (M, 21) ; 354 (27) ; 103 (22) ; 91 (32) ; 75 (54) ; 64 (20) ; 47 (100).

3-(Méthoxyméthyl)-7-(3-méthoxyprop-1-yn-1-yl)-9-méthylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one.



26

Rdt : 30 %

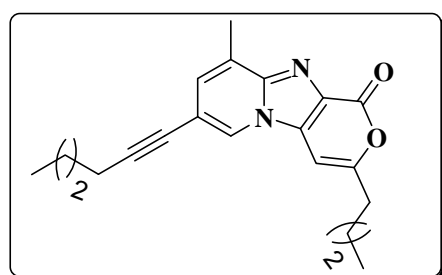
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,65 (3H, s) ; 3,46 (3H, s) ; 3,53 (3H, s) ; 4,34 (2H, s) ; 4,40 (2H, s) ; 6,89 (1H, t, $J = 1,2$ Hz) ; 7,17 (1H, t, $J = 1,5$ Hz) ; 8,17 (1H, s).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 17,1 ; 57,9 ; 59,2 ; 60,1 ; 70,3 ; 81,3 ; 87,9 ; 91,8 ; 110,3 ; 125,2 ; 127,8 ; 128,9 ; 129,5 ; 132,4 ; 146,7 ; 156,1 ; 158,2.

IR (cm^{-1}) : 1098 ; 1217 ; 1514 ; 1747 ; 2401 ; 2917 ; 3019.

SM (m/z) : 313 (20) ; 312 (M, 100) ; 280 (37) ; 253 (39) ; 160 (27) ; 129 (20) ; 45 (43).

3-Butyl-7-(h  x-1-yn-1-yl)-9-méthylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one.



27

Rdt : 42 %

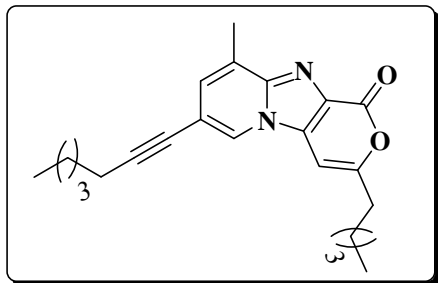
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 0,92-1 (6H, m) ; 1,38- 1,76 (8H, m) ; 2,4 (2H, t, $J = 6$ Hz) ; 2,61 (3H, s) ; 2,64 (2H, t, $J = 6$ Hz) ; 6,56 (1H, s) ; 7,09 (1H, s) ; 8,01 (1H, s).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 13,6 ; 13,7 ; 17,2 ; 19,1 ; 22,0 ; 22,0 ; 29,2 ; 30,5 ; 33,7 ; 91,6 ; 93,5 ; 111,7 ; 124,3 ; 126,8 ; 129,1 ; 129,7 ; 132,6 ; 146,3 ; 159,0 ; 160,6.

IR (cm⁻¹) : 740 ; 1024 ; 1264 ; 1341 ; 1465 ; 1621 ; 1747 ; 2234 ; 2859 ; 2931.

SM (m/z) : 337(24) ; 336 (M,100) ; 293 (52) ; 265 (34) ; 41 (14).

3-Péntyl-7-(hépt-1-yn-1-yl)-9-méthylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



28

Rdt : 49 %

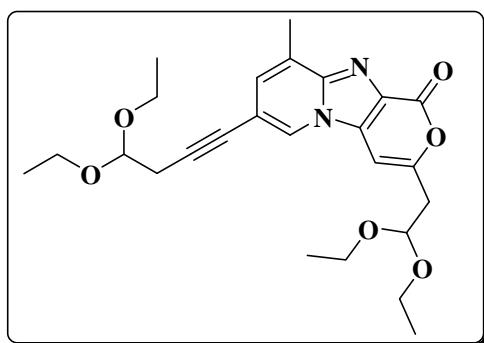
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 0,83-0,97 (6H, m) ; 1,26-1,48 (12H, m) ; 2,43 (2H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 2,65 (3H, s) ; 2,68 (2H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 6,56 (1H, s) ; 7,12 (1H, t, *J* = 1,2 Hz) ; 8,04 (1H, s).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 13,9 ; 14,0 ; 17,1 ; 19,3 ; 22,2 ; 22,3 ; 26,8 ; 28,2 ; 29,7 ; 31,1 ; 34,0 ; 91,6 ; 93,4 ; 111,5 ; 124,2 ; 127,2 ; 128,8 ; 129,3 ; 130,9 ; 132,6 ; 146,5 ; 159,2 ; 160,4.

IR (cm⁻¹) : 742 ; 1024 ; 1264 ; 1342 ; 1465 ; 1745 ; 2234 ; 2859 ; 2931

SM (m/z) : 255(18) ; 254 (M,100) ; 253 (18) ; 239 (22) ; 225 (50) ; 199 (50) ; 196 (49) ; 170 (17) ; 115 (37).

3-(2', 2'-Diéthoxyéthyl)-7-(2'-2'-diéthoxybut-1-yn-1-yl)-9-méthylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



29

Rdt : 52 %

PF : 80-82 °C.

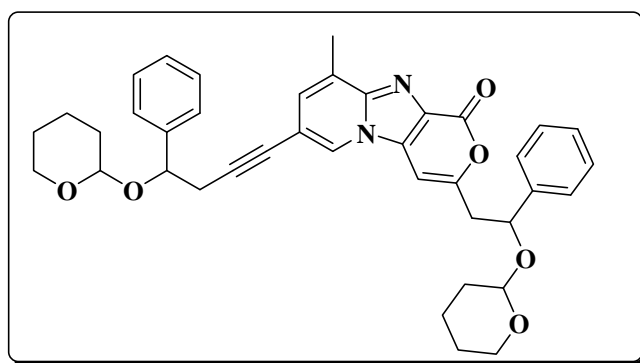
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,16-1,29 (12H, m) ; 2,63 (3H, s) ; 2,78 (2H, d, *J* = 5,7 Hz) ; 2,96 (2H, d, *J* = 5,7 Hz) ; 3,52-3,77 (8H, m) ; 4,75 (1H, t, *J* = 5,7 Hz) ; 4,94 (1H, t, *J* = 5,7 Hz) ; 6,69 (1H, s) ; 7,12 (1H, t, *J* = 1,5 Hz) ; 8,06 (1H, s).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 15,2 (4C) ; 17,0 ; 25,7 ; 39,4 ; 61,9(2C) ; 62,6(2C) ; 88,4 ; 93,9 ; 100,3 ; 100,5 ; 111,2 ; 124,7 ; 125,5 ; 127,4 ; 129,3 ; 132,4 ; 146,6 ; 153,7 ; 155,5 ; 158,9.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1059 ; 1117 ; 1217 ; 1343 ; 1372 ; 1514 ; 1626 ; 1747 ; 2234.

SM (m/z) : 456 (M, 2), 411 (3), 382 (9), 104 (5), 103 (100), 75 (50), 47 (38).

3-[2'-(Phényl tétrahydro-2''H-pyran-2''-yloxy)éthyl]-7-([2'-(phényl tétrahydro-2''H-pyran-2''-yloxy)but -1-yn-1-yl)-9-méthylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a] pyridin-1-one.



30

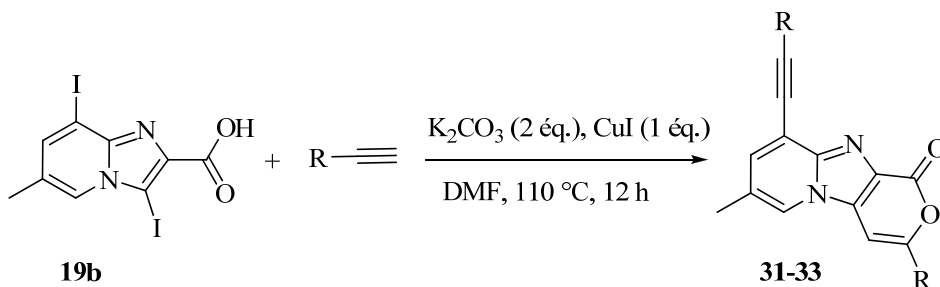
Rdt : 60 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 1,44-1,68 (12H, m) ; 2,63 (3H, s) ; 2,82 (1H, d, $J = 6,6$ Hz) ; 2,94-3,02 (2H, m) ; 3,194 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 5,7$ Hz) ; 3,41-3,65 (3H, m) ; 4,06 (1H, td, $J = 8,7$ Hz, $J = 3,3$ Hz) ; 4,47 (1H, t, $J = 3,3$ Hz) ; 4,57 (1H, t, $J = 3,5$ Hz) ; 4,97 (1H, t, $J = 6,9$ Hz) ; 5,23 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz) ; 6,62 (1H, s) ; 7,03 (1H, t, $J = 1,5$ Hz) ; 7,30-7,41 (10, m) ; 7,91 (1H, s).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 17,1 ; 19,1 ; 19,4 ; 22,6 ; 25,2 ; 25,4 ; 29,0 ; 30,5 ; 30,9 ; 42,9 ; 62,1 ; 74,1 ; 75,2 ; 90,1 ; 93,7 ; 95,3 ; 95,4 ; 111,2 ; 124,3 ; 126,2 ; 126,3 ; 126,7 (2C) ; 126,9 (2C) ; 128,1 ; 128,2 ; 128,4 (2C) ; 128,65 (2C) ; 129,1 ; 129,3 ; 132,4 ; 140,5 ; 140,6 ; 141,9 ; 146,6 ; 156,5.

II. 3 Synthèse de 8-alcynylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridinones

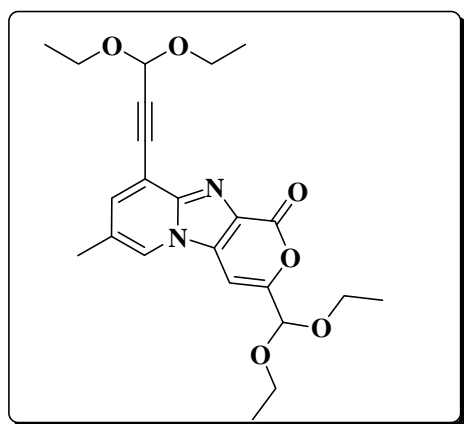
II. 3. 1. Mode opératoire général



Dans un schlenk séché à la flamme et mis sous circulation argon, on introduit 0,5 g d'acide 3,8-diiodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxyliques (1,16 mmol), 0,32 g de carbonate de potassium (2,33 mmol) et 10 mL de diméthylformamide anhydre, on agite pendant dix minutes, puis 4,20 mmol d'alcynes vrais et 1,16 mmol (0,31 g) d'iodure de cuivre (I) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 110 °C pendant une nuit. Une fois la réaction terminée (suivie par CCM), on laisse refroidir puis on y ajoute 30 mL d'acétates d'éthyl, puis on filtre sur célite, et on extrait. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure d'ammonium (3x10 mL), puis par de l'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium. Une fois le solvant éliminé sous vide, les produits sont chromatographiés sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther = 60/40).

II. 3-2- Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

*3-Diéthoxyméthyl-9-(diéthoxyprop-1-yn-1-yl)-7-méthylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-one*



31

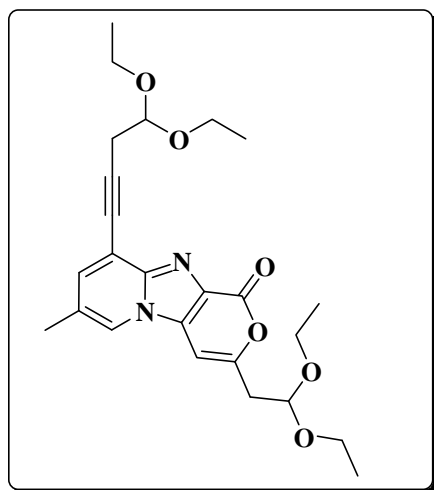
Rdt : 54 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,21-1,32 (12H, m) ; 2,63 (3H, s) ; 3,66-3,77 (8H, m) ; 5,34 (1H, s) ; 5,58 (3H, s); 7,11 (1H, s) ; 7,46 (1H, s) ; 7,97 (1H, s).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): 15,1(2C) ; 15,2(2C) ; 18,1 ; 61,3(2C) ; 62,7(2C) ; 91,8 ; 92,5 ; 97,6 ; 113,5 ; 113,8 ; 122,3 ; 123,6 ; 125,2 ; 131,5 ; 136,0 ; 137,4 ; 146,0 ; 149,3 ; 154,9.

SM (m/z) : 428 (M, 20) ; 354 (26) ; 103 (30) ; 91 (31) ; 75 (54) ; 64 (20) ; 47 (100).

3-(2',2'-Diéthoxyéthyl)-9-(2'-2'-diéthoxybut-1-yn-1-yl)-7-méthylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



32

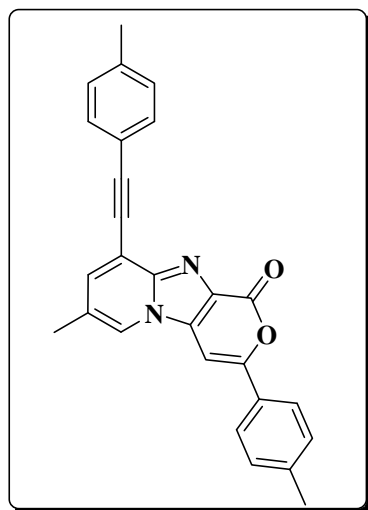
Rdt : 50 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,19 (6H, t, *J* = 6,9 Hz) ; 1,29 (6H, t, *J* = 6,9 Hz) ; 2,31 (3H, s) ; 2,89 (2H, d, *J* = 5,9 Hz) ; 2,94 (2H, d, *J* = 5,7 Hz) ; 3,52-3,78 (8H, m) ; 4,83(1H, t, *J* = 5,7 Hz) ; 4,95 (1H, t, *J* = 5,7 Hz) ; 6,69 (1H, s) ; 7,35 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 7,78 (1H, t, *J* = 1,2 Hz) ; 8,2 (1H, s).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 15,2(4C) ; 18,1 ; 26,3 ; 39,4 ; 62,1(2C) ; 62,7(2C) ; 93,8 ; 93,9 ; 100,3 ; 100,7 ; 115,2 ; 121,1 ; 123,4 ; 127,3 ; 132,3 ; 133,2 ; 134,7 ; 146,2 ; 155,3 ; 158,7.

SM (m/z) : 456 (M, 4) ; 383 (18) ; 308 (17) ; 280 (24) ; 207 (14) ; 103 (100) ; 75 (64) ; 47 (42).

7-Méthyl-3-(4-méthylphényl)-9-(4-méthylphényléthynyl)pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



33

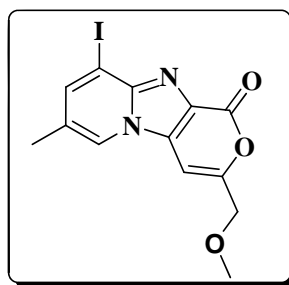
Rdt : 48 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,33 (3H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 2,35 (3H, d, *J* = 0,9 Hz) ; 2,4 (3H, s) ; 7,15 (1H, s) ; 7,21 (2H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 7,35 (1H, s) ; 7,53-7,59 (2H, m) ; 7,67 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 7,8-7,84 (2H, m) ; 7,92 (1H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 8,25 (1H, s).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 16,8 ; 20,8 ; 21,1 ; 82,0 ; 89,2 ; 91,6 ; 110,6 ; 118,4 ; 123,8 ; 125,1(2C) ; 127,3 ; 128,2 ; 129,0 ; 129,3(2C) ; 129,6 ; 129,7(2C) ; 131,1(2C) ; 132,8 ; 138,6 ; 140,6 ; 145,9 ; 155,3 ; 157,8.

IR (KBr, cm⁻¹) : 771 ; 814 ; 862 ; 1010 ; 1118 ; 1334 ; 1401 ; 1510 ; 1605 ; 1710 ; 2246 ; 2921.

3-[Méthoxyméthyl]-9-iodo-7-méthylpyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-one



34

Rdt : 17 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3,5 (3H, s) ; 3,99 (3H, s) ; 4,48 (2H, s) ; 5,31 (1H, s) ; 7,83 (1H, s) ; 8,15 (1H, s).

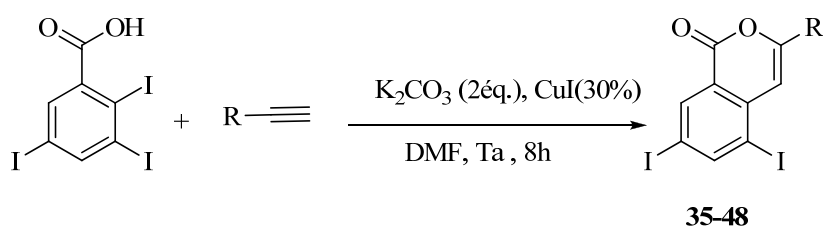
RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 16,9 ; 51,1 ; 59,3 ; 71,4 ; 92,9 ; 121,2 ; 122 ; 123,9 ; 129,3 ; 146,8 ; 153,9 ; 154 ; 157,9.

Partie III : Réactivité régiosélective de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque

I. 1. Réactivité du premier atome d'iode de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque :

Synthèse des 5,7-diiodoisocoumarines substituées en position trois

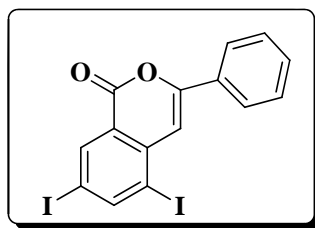
I.1. 1. Mode opératoire général



Dans un schlenk séché à la flamme sous vide et mis sous argon, 1 mmol (0,5 g) d'acide 2, 3,5-triiodobenzoïque, 2 mmol (0,276 g) de carbonate de potassium et 10 mL de diméthylformamide sont introduits. Après dix minutes d'agitation, 0,3 mmol (0,06 g) d'iodure de cuivre et 1,2 à 1,3 mmol d'alcynes vrais sont additionnés. Le mélange est laissé sous agitation toute la nuit à température ambiante puis extrait à l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure d'ammonium (2x20 mL), par de l'eau (2x20 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium. Une fois le solvant éliminé sous vide, les produits sont purifiés suivant différentes méthodes (chromatographie sur colonne, sur couche mince ou recristallisation).

1. 1. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

3-Phényl-5,7-diiodoisocoumarine



35

Rdt : 96 %

PF : 204-206 °C.

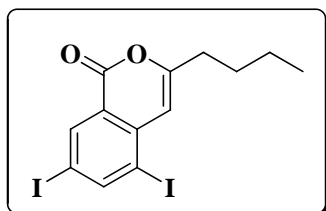
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 7,15 (1H, s) ; 7,49 (3H, m) ; 7,92 (2H, m) ; 8,51 (1H, d, *J* = 1,7 Hz) ; 8,63 (1H, m).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 92,4 ; 96,8 ; 104,6 ; 122,3 ; 125,5 ; 129,0 ; 130,7 ; 131,4 ; 138,7 ; 139,1 ; 152,4 ; 152,6 ; 155,2.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1088 ; 1450 ; 1496 ; 1623 ; 1736.

SM (m/z) : 474 (M, 100) ; 446 (70) ; 348 (50) ; 319 (25) ; 237 (17) ; 163 (35) ; 105 (9).

3-Butyl-5,7-diiodoisocoumarine



36

Rdt : 60 %

PF : 114-116 °C.

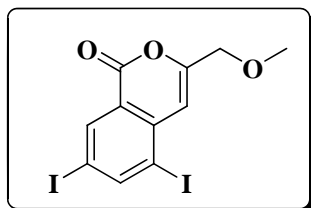
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 0,92 (3H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 1,40 (2H, sext, *J* = 7,4 Hz) ; 1,69 (2H, quint, *J* = 7,6 Hz) ; 2,53 (2H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 6,39 (1H, s) ; 8,39 (1H, s) ; 8,49 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 13,7 ; 22,1 ; 28,8 ; 33,6 ; 91,7 ; 95,7 ; 106,0 ; 121,9 ; 138,3 ; 139,0 ; 152,1 ; 160,2 ; 160,7.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1440 ; 1132 ; 1643 ; 1742 ; 2950 ; 3057.

SM (m/z) : 454 (M, 100) ; 441 (50) ; 397 (72) ; 365 (88) ; 357 (31) ; 328 (18) ; 286 (34) ; 257 (17) ; 244 (19) ; 215 (27) ; 127 (33).

3-Méthoxyméthyl-5,7-diiodoisocoumarine



37

Rdt : 77 %

PF : 169-171 °C.

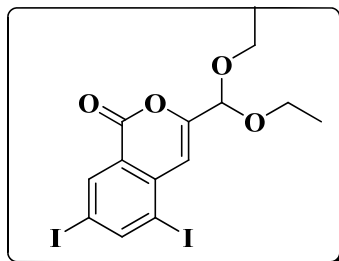
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,51 (3H, s) ; 4,27 (2H, s) ; 6,72 (1H, s) ; 8,48 (1H, s) ; 8,56 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 59,2 ; 70,4 ; 92,8 ; 96,3 ; 106,8 ; 122,5 ; 138,5 ; 138,6 ; 152,5 ; 155,4 ; 160,0

IR (KBr, cm⁻¹) : 1122 ; 1443 ; 1567 ; 1651 ; 1742 ; 2929 ; 3057.

SM (m/z) : 442 (M, 98) ; 427 (38) ; 411 (27) ; 382 (88) ; 369 (19) ; 341 (75) ; 315 (19) ; 256 (29) ; 228 (20) ; 127 (28) ; 87 (18).

3-Diéthoxyméthyl-5,7-diiodoisocoumarine



38

Rdt : 32 %

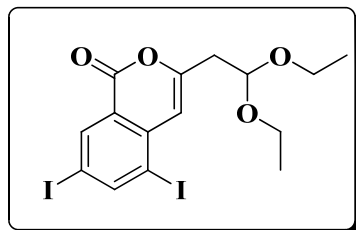
PF : 127-129 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,26 (6H, t, *J* = 6,9 Hz) ; 3,68 (4H, q, *J* = 6,9 Hz) ; 5,17 (1H, s) ; 6,88 (1H, s) ; 8,43 (1H, s) ; 8,50 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 15,0 ; 62,6 ; 93,2 ; 96,9 ; 97,4 ; 106,8 ; 122,7 ; 138,1 ; 138,4 ; 152,3 ; 154,4 ; 159,7.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1080 ; 1316 ; 1438 ; 1655 ; 1741 ; 2975.

3-(2,2-Diéthoxyéthyl)-5,7-diiodoisocoumarine



39

Rdt : 31 %

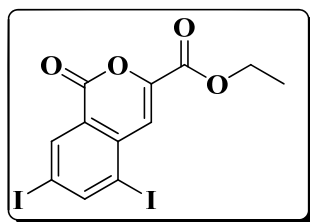
PF : 119-120 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,17 (6H, t, *J* = 7,1 Hz) ; 2,83 (2H, d, *J* = 5,7 Hz) ; 3,60 (4H, m) ; 4,88 (1H, t, *J* = 5,8 Hz) ; 6,51 (1H, s) ; 8,38 (1H, d, *J* = 1,4 Hz) ; 8,47 (1H, d, *J* = 1,4 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 15,1 ; 38,7 ; 61,9 ; 92,1 ; 95,8 ; 99,6 ; 108,1 ; 121,9 ; 138,2 ; 138,8 ; 152,1 ; 155,4 ; 160,2.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1062 ; 1136 ; 1440 ; 1569 ; 1652 ; 1722 ; 2873 ; 2973.

3-Ethoxycarbonyl-5,7-diiodoisocoumarine



40

Rdt : 10 %

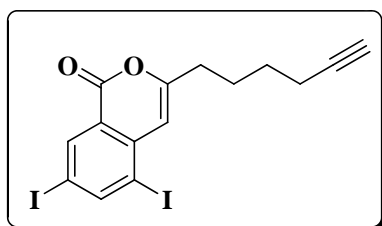
PF : 189-190 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,37 (3H, t, *J* = 7,1 Hz) ; 4,33 (2H, q, *J* = 7,1 Hz) ; 7,02 (1H, s) ; 8,30 (1H, d, *J* = 1,3 Hz) ; 8,58 (1H, d, *J* = 1,3 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 13,9 ; 61,0 ; 88,9 ; 97,6 ; 98,5 ; 128,2 ; 134,7 ; 138,4 ; 152,2 ; 153,9 ; 162,1 ; 162,5.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1004 ; 1240 ; 1552 ; 1731 ; 1807 ; 2928.

3-(Héx-5-ynyl)-5,7-diiodoisocoumarine



41

Rdt : 38 %

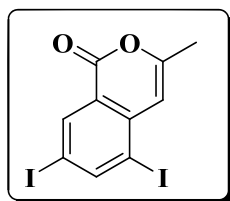
PF : 79-81 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,62 (2H, m) ; 1,85 (2H, m) ; 1,98 (1H, t, *J* = 2,6 Hz) ; 2,26 (2H, td, *J* = 6,9 Hz; *J* = 2,6 Hz) ; 2,58 (2H, t, *J* = 7,4 Hz) ; 6,44 (1H, s) ; 8,43 (1H, d, *J* = 1 Hz) ; 8,53 (1H, *J* = 1 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 18,1; 25,8; 27,6; 33,3; 68,8; 83,7; 91,9 ; 95,7 ; 106,3 ; 121,9 ; 138,4 ; 138,9 ; 152,2 ; 159,6 ; 160,6.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1291 ; 1442 ; 1646 ; 1740 ; 2117 ; 2938 ; 3065 ; 3307.

3-Méthyl-5,7-diiodobenzoïque



42

Rdt : 24 %

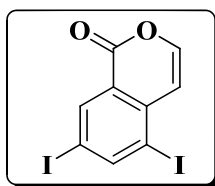
PF : 202-204 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,31 (3H, s) ; 6,45 (1H, s) ; 8,44 (1H, d, *J* = 1,8 Hz) ; 8,55 (1H, m).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) : 20,1 ; 91,7 ; 95,5 ; 106,8 ; 121,9 ; 138,5 ; 139,2 ; 152,4 ; 156,6 ; 160,7.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1140 ; 1433 ; 1659 ; 1749 ; 2927.

5,7-Diiodoisocoumarine



43

Rdt : 10 %

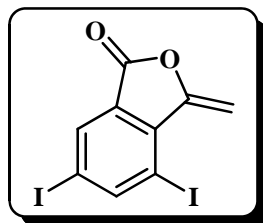
PF : 206-208 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 6,71 (1H, d, *J* = 5,9 Hz) ; 7,37 (1H, d, *J* = 5,9 Hz) ; 8,50 (1H, d, *J* = 1,7 Hz) ; 8,61 (1H, d, *J* = 1,7 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 93,3 ; 96,1 ; 110,2 ; 123,7 ; 138,3 ; 138,7 ; 146,1 ; 152,4 ; 159,9.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1059 ; 1292 ; 1446 ; 1627 ; 1752 ; 2925.

3-Méthylène-4,6-diiodoisobenzofuran-1(3H)-one



44

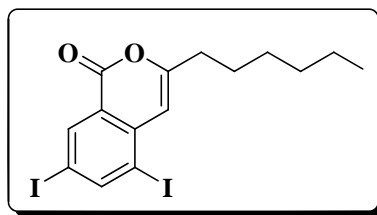
Rdt : 8 %

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 5,31 (1H, d, *J* = 3,4 Hz) ; 6,27 (1H, d, *J* = 3,4 Hz) ; 8,25 (1H, d, *J* = 1,4 Hz) ; 8,52 (1H, d, *J* = 1,4 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 134,4 ; 153,1 ; 93,3 ; 95,9 ; 96,1 ; 122,7 ; 134,4 ; 138,3 ; 153,1 ; 154,8 ; 165,9

IR (KBr, cm⁻¹) : 1263 ; 1438 ; 1718 ; 1799 ; 2926.

3-Héxyl-5,7-diiodoisocoumarine



45

Rdt : 50 %

PF : 97-98 °C

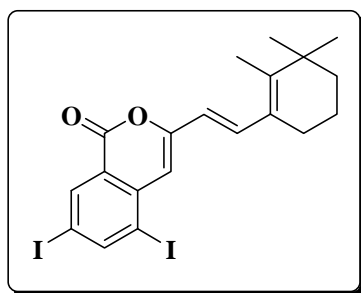
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 0,93 (3H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 1,37 (6H, m) ; 1,72 (2H, m) ; 2,57 (2H, t, *J* = 7,4 Hz) ; 6,47 (1H, s) ; 8,48 (1H, s) ; 8,59 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 14,4 ; 22,9 ; 27,2 ; 29,1 ; 31,8 ; 34,3 ; 92,0 ; 96,1 ; 106,5 ; 122,5 ; 138,9 ; 139,6 ; 152,7 ; 160,8 ; 161,2.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1440 ; 1646 ; 1726 ; 2253 ; 2931 ; 3583.

SM (m/z) : 482 (M⁺·100) ; 412(56) ; 370(95) ; 129(20) ; 87(35) ; 43(50) ; 41(29)

3((1E)-2-(2,6,6 Triméthylcyclohex-1-enyl) vinyl) 5,7-diiodoisocoumarine



46

Rdt : 90 %

PF : 165-167 °C

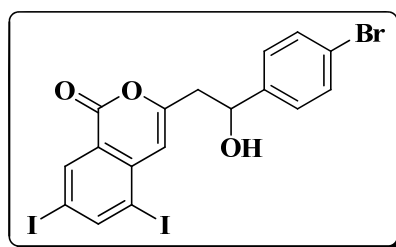
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,09 (6H, s) ; 1,46-1,59 (4H, m) ; 1,79 (1H, s) ; 2,04 (2H, t, J_{2H} = 5,6 Hz) ; 6,04 (1H, d, J = 15,9 Hz) ; 6,45 (1H, s) ; 6,96 (1H, d, J = 15 Hz) ; 8,43 (1H, s). 8,57 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 22,9 ; 22,9 ; 26,8 ; 27,9 ; 31,1 ; 32,7 ; 54,6 ; 91,7 ; 96,1 ; 106,7 ; 122,2 ; 122,4 ; 122,6 ; 132,4 ; 138,5 ; 139,3 ; 139,7 ; 152,1 ; 153,6 ; 159,7.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1264 ; 1440 ; 1522 ; 1603 ; 1735 ; 2934 ; 3054.

SM (m/z) : 546 (M⁺100) ; 530 (48) ; 489(26) ; 386(15) ; 122(24) ; 119(15) ; 107(24).

3(2-(4-Bromophényl)-2-hydroxyéthyl)-5,7-diiodoisocoumarine



47

Rdt : 64 %

PF : 122-123 °C.

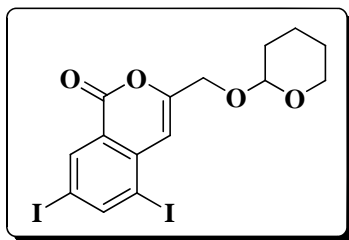
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,88 (2H, d, J = 6 Hz) ; 5,21 (1H, t, J = 7,2 Hz) ; 6,52 (1H, s) ; 7,33 (2H, d, J = 12 Hz) ; 7,49 (2H, d, J = 8,2 Hz) ; 8,47 (1H, s) ; 8,55 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 54,9 ; 69,3 ; 93,8 ; 97,6 ; 107,9 ; 120,1 ; 121,6 ; 128,1 (2C) ; 131,0 (2C) ; 137,1 ; 138,5 ; 144,0 ; 151,8 ; 156,8 ; 160,1.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1265 ; 1421 ; 1570 ; 1650 ; 1708 ; 2305 ; 2986 ; 3054 ; 34420

SM (m/z) : 595,8 (M⁺, 0,3) ; 413(10) ; 412(100) ; 185 (11) ; 102(12) ; 78(16) ; 77(3)

3-((Tétrahydro-2H-pyran-2 yloxy)méthyl)-5,7-diiodoisocoumarine



48

Rdt : 93 %

PF : 130-132 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,60 (6H, m) ; 3,50 (1H, m) ; 3,87 (1H, m) ; 5,52 (2H, dd, *J* = 6 Hz) ; 4,80 (1H, m) ; 6,67 (1H, s) ; 8,49 (1H, s). 8,58 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 18,8 ; 24,9 ; 29,99 ; 61,3 ; 64,5 ; 94,7 ; 97,6 ; 98,3 ; 106,7 ; 122,0 ; 137,1 ; 137,8 ; 151,7 ; 155,5 ; 159,5.

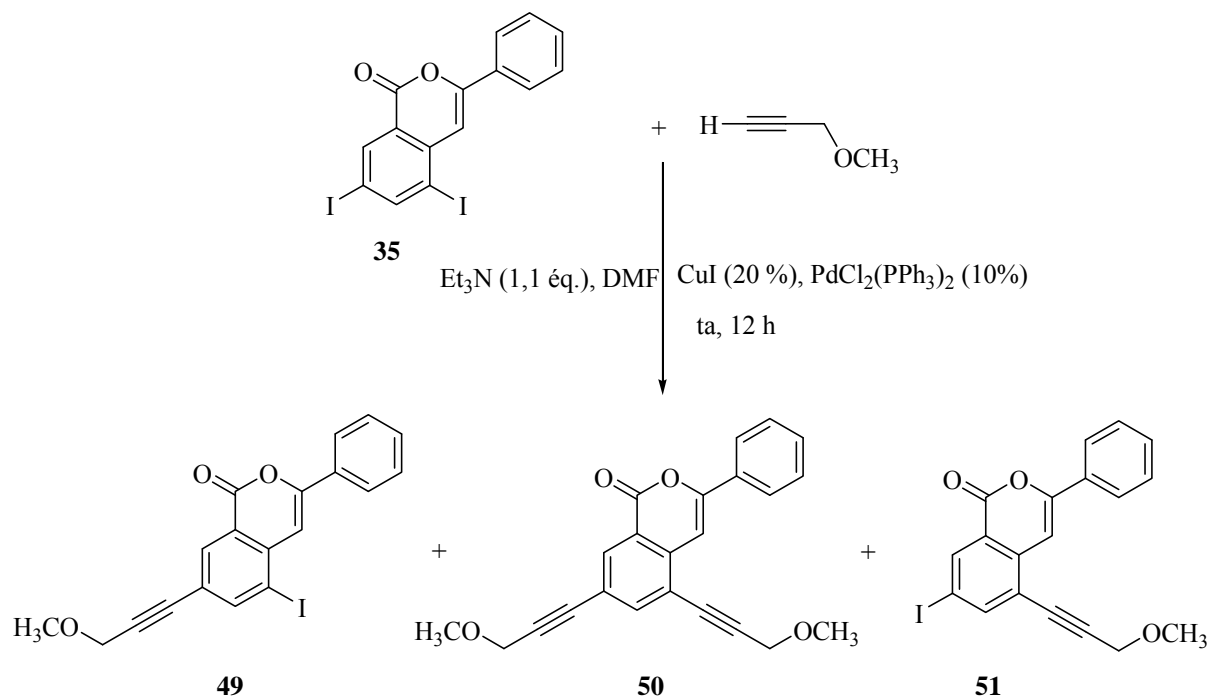
IR (KBr, cm⁻¹) : 1265 ; 1421 ; 1655 ; 1741 ; 2305 ; 3054.

SM (m/z) : 512 (M⁺·9) ; 427(25) ; 410(10) ; 382(17) ; 101(3)2 ; 85(100) ; 67(17).

I. 2. Réactivité régiosélective de 5,7-diiodoisocoumarine

I. 2. 1. Réactivité du 3-phényl-5,7-diiodoisocoumarine

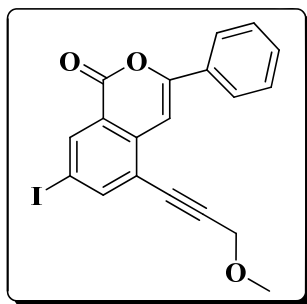
I. 2.1.1. Couplages de thype Sonogashira



Dans un tube de Schlenk séché à la flamme sous vide et placé sous argon, 0,2 g (0,42 mmol) du 3-phényl-5,7-diiodoisocoumarine sont dilués dans 4 mL de DMF. On ajoute ensuite successivement 0,46 mmol (46 μL) de triéthylamine (Et_3N), 0,042 mmol (0,02 g) de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 0,084 mmol (0,016 g) de CuI et 1,26 mmol (120 μL) de 3-méthoxyprop-1-yne dilué dans 2 mL de DMF. Afin d'homogénéiser, le mélange est chauffé quelques minutes à 40°C puis il est laissé sous agitation toute la nuit à température ambiante. Après hydrolyse par une solution saturée de NH_4Cl , le milieu réactionnel est extrait à l'éther diéthylique (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NH_4Cl (3x15 mL), de l'eau (3x15 mL), séchées sur sulfate de magnésium puis le solvant est éliminé sous pression réduite. Le mélange de produit obtenu est composé d'un mélange de trois produits **49**, **50** et **51**. Ce mélange est séparé par colonne de chromatographie sur silice (gradient d'éluant : éther de pétrole / dichlorométhane = 80/20, 60/40 et 0/100). Les produits obtenus sont des solides jaunes.

I. 2. 1. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus.

7-iodo-5(3-méthoxyprop-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



49

Rdt : 60 %

PF : 138-139 °C.

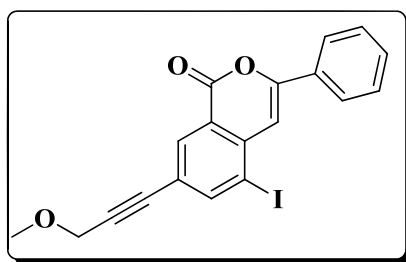
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,48 (3H, s) ; 4,35 (2H, s) ; 7,19 (1H, s) ; 7,49 (3H, m) ; 7,92 (2H, m) ; 8,25 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 8,37 (1H, m).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 57,9 ; 60,2 ; 83,6 ; 88,4 ; 95,5 ; 105,1 ; 121,0 ; 123,7 ; 125,6 (2C) ; 128,9 (2C) ; 130,7 ; 131,4 ; 133,1 ; 139,5 ; 147,5 ; 155,2 ; 160,8.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1103 ; 1461 ; 1627 ; 1750 ; 2926.

SM (m/z) : 416 (M, 90) ; 385 (70) ; 357 (36) ; 341 (55) ; 311 (18) ; 281 (28) ; 202 (17) ; 127 (16) ; 105 (45) ; 77 (25).

6-iodo-7-(3-méthoxyprop-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



50

Rdt : 15 %

PF : 151-152 °C.

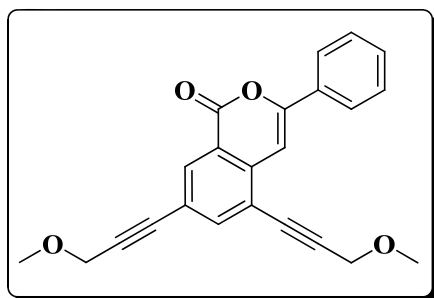
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,53 (3H, s) ; 4,46 (2H, s) ; 7,28 (1H, s) ; 7,48 (3H, m) ; 7,88 (2H, m) ; 8,11 (1H, d, *J* = 1,6 Hz) ; 8,58 (1H, d, *J* = 1,6 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 57,7 ; 60,1 ; 80,8 ; 90,7 ; 92,5 ; 99,1 ; 120,9 ; 121,5 ; 125,2 (2C) ; 128,7 (2C) ; 130,3 ; 131,2 ; 137,4 ; 138,1 ; 154,6 ; 160,0.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1105 ; 1463 ; 1632 ; 1746 ; 2927.

SM (m/z) : 416 (M, 100) ; 385 (67) ; 357 (89) ; 341 (19) ; 311 (38) ; 281 (39) ; 202 (56) ; 127 (18) ; 105 (35) ; 77 (55).

5,7-bis(3-méthoxyprop-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



51

Rdt : 25 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 3,49 (3H, s) ; 3,54 (3H, s) ; 4,36 (2H, s) ; 4,47 (2H, s) ; 7,35 (1H, s) ; 7,49 (2H, m) ; 7,87 (1H, d, $J = 1,6$ Hz) ; 7,92 (2H, m) ; 8,34 (1H, m).

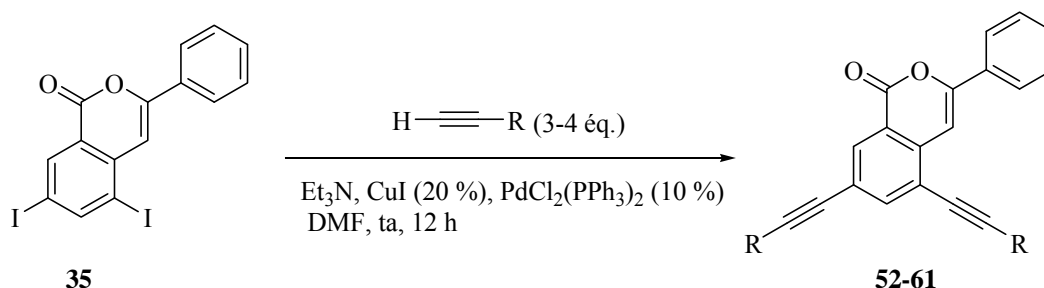
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 57,8 ; 57,9 ; 60,2 ; 60,4 ; 81,8 ; 84,3 ; 87,7 ; 91,9 ; 99,6 ; 119,8 ; 120,8 ; 122,2 ; 125,5 (2C) ; 128,9 (2C) ; 130,5 ; 131,6 ; 132,8 ; 138 ; 140,8 ; 155,0 ; 161,0.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1104 ; 1355 ; 1470 ; 1631 ; 1748 ; 2927.

SM (m/z) : 358 (M, 100) ; 327 (77) ; 296 (89) ; 282 (55) ; 255 (66) ; 239 (46) ; 226 (18) ; 207 (88) ; 127 (66) ; 105(19) ; 77 (9).

I. 2. 2. Réactions de double substitution : Synthèse des 5,7-bis-alcynyl-3-phénylisocoumarine

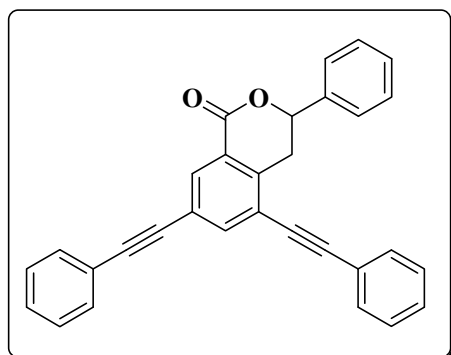
I. 2. 2. 1. Mode opératoire général



Dans un tube de Schlenk séché à la flamme sous vide et placé sous argon, 0,2 g (0,42 mmol) du 3-phényl-5,7-diiodoisocoumarine sont dilués dans 4 mL de DMF. On ajoute ensuite successivement 0,84 mmol de (Et₃N), 0,042 mmol (0,02 g) de PdCl₂(PPh₃)₂, 0,084 mmol (0,016 g) de CuI et (1,68 mmol) d'alcynes vrais sont additionnés. Le mélange est laissé sous agitation toute la nuit à température ambiante. Après hydrolyse par une solution saturée de NH₄Cl, le milieu réactionnel est extrait à l'éther diéthylique (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NH₄Cl (3x15 mL), de l'eau (3x15 mL), séchées sur sulfate de magnésium puis le solvant est éliminé sous pression réduite, les produits obtenus sont purifiés par colonne de chromatographie sur silice (d'éluant : éther de pétrole / éther diéthylique = 60/40).

I. 2. 2. 2. Caractéristique physicochimique des produits obtenus

5,7-bis(2-phényl-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



52

Rdt : 60 %

PF : 184-186 °C

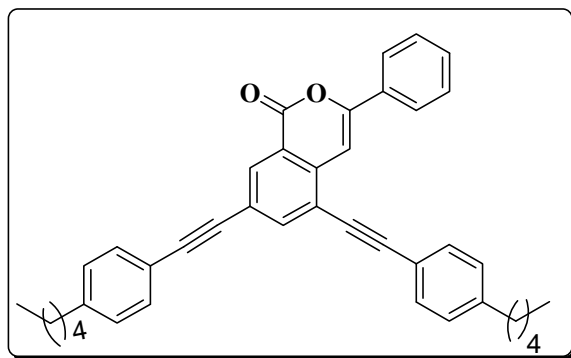
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 7,35 (1H, s) ; 7,4-7,70 (13Har, m) ; 7,96 (2H, d, *J* = 7 Hz) ; 8,15 (1H, s) ; 8,44 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 84,8 ; 87,5 ; 92,0 ; 96 ; 99,8 ; 120,5 ; 120,8 ; 122,3 ; 122,5 ; 123,0 ; 125,5 (2C) ; 128,5 (2C) ; 128,6 (2C) ; 128,8 ; 128,9 (2C) ; 129,1 ; 130,4 ; 131,6 ; 131,7 (4C) ; 132,3 ; 137,6 ; 140,2 ; 154,7 ; 161,2

IR (KBr, cm⁻¹) : 1046 ; 1492 ; 1620 ; 1739 ; 2221 ; 2936 ; 3068.

SM (m/z) : 422 (M, 100) ; 396(11) ; 394(35) ; 363(11) ; 197(11) ; 105(19) ; 77(13) .

5,7-bis(2-(4-éthylphényl)éthynyl)-3-phénylisocoumarine



53

Rdt : 56 %

PF : 175-177 °C.

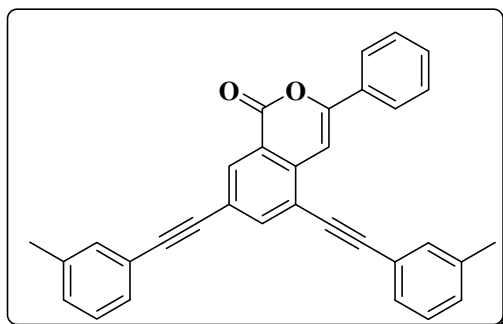
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 0,90-0,95(6H, m) ; 1,35-1,39 (8H,m) ; 1,65-1,70(4H, m) ; 2,68 (4H, q, *J* = 7,6 Hz ; *J* = 6 Hz) ; 7,22 (2H, d, *J* = 7 Hz) ; 7,25 (2H, d, *J* = 7,6 Hz) 7,47-7,57 (8Har, m) ; 7,94 (2H, dd, *J* = 7 Hz, *J* = 1,4 Hz) ; 8,01 (1H, d, *J* = 1,4 Hz) ; 8,40 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 14,0; 14,1; 22,5 ; 22,7 ; 29,7 ; 30,9 ; 30,9 ; 31,4; 35,9 ; 35,9 ; 84,3 ; 87,0 ; 92,3 ; 96,3 ; 100,0 ; 119,4 ; 119,5 ; 120,7 ; 120,8 ; 123,2 ; 125,5 (2C) ; 128,6 (2C) ; 128,7 (2C) ; 128,9 (2C) ; 130,3 ; 131,7 (4C) ; 131,9 ; 132,0 ; 137,4 ; 140,1 ; 144,1 ; 144,5 ; 154,5 ; 161,3.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1465 ; 1510 ; 1591 ; 1628 ; 1741 ; 2206 ; 2922.

SM (m/z) : 563(42) ; 562(M,100) ; 505(28) ; 105(8) ; 44(15).

5,7-bis(2-m-tolyléth-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



54

Rdt : 55 %

PF : 172-174 °C

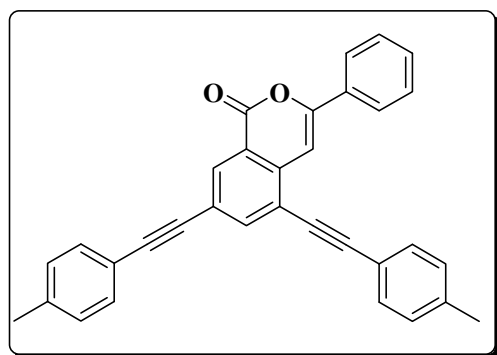
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,40 (3H, s) ; 2,44 (3H, s) ; 7,21-7,54 (12H_{ar}, m) ; 7,59; (2H, d, *J* = 7 Hz) ; 8,03 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 8,42 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 21,3 ; 21,3 ; 84,8 ; 87,3 ; 92,2 ; 96,3 ; 99,8 ; 120,6 ; 120,8 ; 122,1 ; 122,3 ; 123,0 ; 125,4 (2C) ; 128,3 ; 128,5 ; 128,8 (2C) ; 128,9 (2C) ; 129,7 ; 130,0 ; 130,3 ; 131,7 ; 132,2 ; 132,2 ; 132,3 ; 137,5 ; 138,1 ; 138,3 ; 140,1 ; 154,5 ; 161,2.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1047 ; 1492 ; 1620 ; 1736 ; 2225 ; 2936 ; 3068.

SM (m/z) : 451 (32) ; 450(M,100) ; 436(12) ; 422(31) ; 211(10) ; 105(26) ; 77(19).

5,7-bis(2-p-tolyléth-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



55

Rdt : 62 %

PF : 160-162 °C

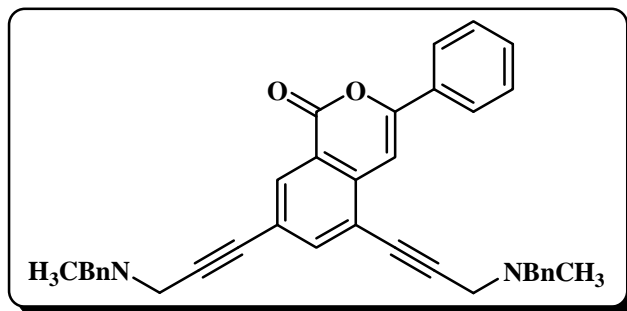
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,41(3H, s) ; 2,43(3H, s) ; 7,19-7,24 (4H, m) ; 7,44-7,54 (8H_{ar}, m) ; 7,92 (2H, dd, *J* = 7 Hz; *J* = 1,2 Hz) ; 7,99 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 8,38 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 21,6 ; 21,6 ; 84,3 ; 87,0 ; 92,2 ; 96,3 ; 100,0 ; 119,2 ; 119,4 ; 120,7 ; 120,8 ; 123,2 ; 125,5 (2C) ; 128,9 (2C) ; 129,2 (2C) ; 129,4 (2C) ; 130,0 ; 131,6 (4C) ; 131,7 ; 132,0 ; 137,5 ; 139,1 ; 139,5 ; 140,1 ; 154,5 ; 161,3.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1046 ; 1492 ; 1620 ; 1739 ; 2225 ; 2936; 3068.

SM (m/z) : 451 (33) ; 450(M,100) ; 436(18) ; 423(11) ; 422(33) ; 211(11) ; 105(19) ; 77(12).

5,7-bis(3-(N-bénzyl-N-méthylamino)-prop-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



56

Rdt : 61 %

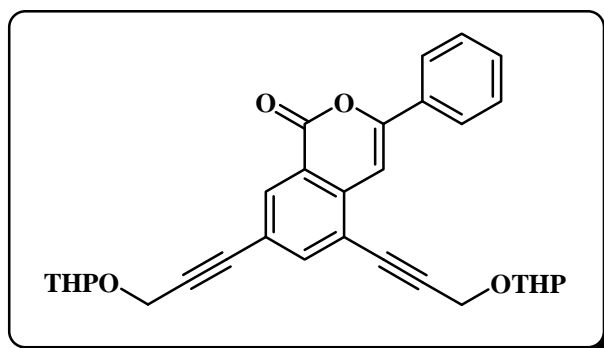
PF : 154-156 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,40 (3H, s) ; 2,52 (3H, s) ; 3,58 (2H, s) ; 3,68 (4H, d, *J* = 6,6 Hz) ; 3,75 (2H, s) ; 7,27- 7,48 (14H, m) ; 7,89-7,93 (3H, m) ; 8,83 (1H, d, *J* = 1,2 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 42,0 ; 42,1 ; 45,7 ; 45,9 ; 60,3 ; 60,4 ; 81,4 ; 83,9 ; 87,4 ; 91,7 ; 99,8 ; 120,5 ; 120,7 ; 122,8 ; 125,4 (2C) ; 127,3 ; 127,4 ; 128,4 (2C) ; 128,5 (2C) ; 128,9 (2C) ; 129,1 (2C) ; 129,2 (2C) ; 130,4 ; 131,6 ; 132,3 ; 137,7 ; 138,2 ; 138,3 ; 140,7 ; 154,6 ; 161,2.

SM (m/z) : 537 (20) ; 536 (M,35) ; 535 (12) ; 459 (12) ; 417 (31) ; 416 (12) ; 388 (13) ; 105 (40) ; 91 (100) ; 44 (24).

5,7-bis(3-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pro-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



57

Rdt : 68 %

PF : 108-110 °C.

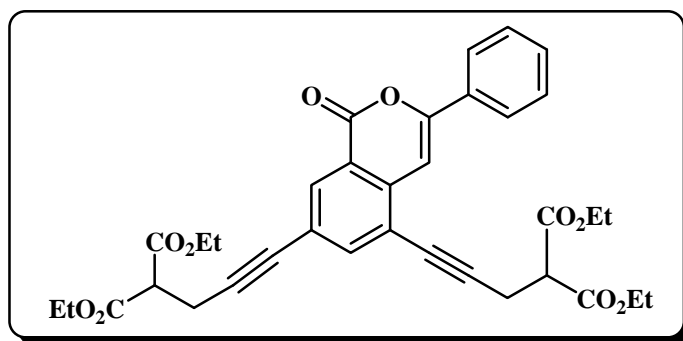
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 1,56-1,94 (12H, m) ; 3,60-3,64 (2H, m) ; 3,92-3,95 (2H, m) ; 4, 51 (2H, d, $J = 6,3$ Hz) ; 4,64 (2H, d, $J = 2,4$ Hz) ; 4,92 (1H, t, $J = 1,8$ Hz) ; 4,99 (1H, t, $J = 1,8$ Hz) ; 7,4 (1H, s) ; 7,49-7,50 (3H, m) ; 7,87 (1H, s) ; 7,95 (2H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 1,2$ Hz) ; 8,44 (1H, s).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 19,0 ; 19,0 ; 25,3 (2C) ; 30,2 ; 30,3 ; 54,5 ; 54,8 ; 62,0 ; 62,1 ; 81,3 ; 83,7 ; 87,7 ; 92,2 ; 96,9 ; 97,1 ; 99,7 ; 119,9 ; 120,7 ; 122,3 ; 125,5 (2C) ; 128,9 (2C) ; 130,4 ; 131,6 ; 132,8 ; 138,2 ; 140,7 ; 154,8 ; 161,1.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1077 ; 11117 ; 1199 ; 1342 ; 1630 ; 1732 ; 2860 ; 2940.

SM (m/z) : 451 (33) ; 498(M,10) ; 398(20) ; 397(20) ; 314(19) ; 298(21) ; 297(26) ; 269(15) ; 239(22) ; 193(21) ; 105(100) ; 85(36) ; 84(39) ; 77(30) ; 57(23) ; 55(65) ; 41(37).

5,7-bis(3,3-bis(éthoxyoxométhyl)prop-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



58

Rdt : 70 %

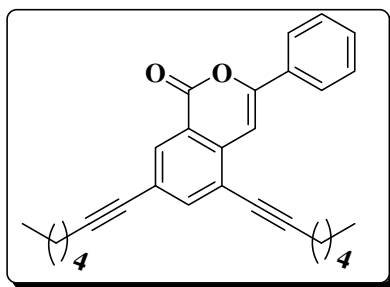
PF : 90-92 °C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 1,26-1,34 (12H, m) ; 3,05 (2H, d, $J = 6$ Hz) ; 3,15 (2H, d, $J = 6$ Hz) ; 3,67 (1H, t, $J = 6$ Hz) ; 3,74 (1H, t, $J = 6$ Hz) ; 4,22-4,3 (8H, m) ; 7,43 (1H, s) ; 7,48-7,51 (3H, m) ; 7,71 (1H, d, $J = 1,4$ Hz) ; 8,04 (2H, dd, $J = 7$ Hz, $J = 1,4$ Hz) ; 8,23 (1H, s).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 14,0 (2C) ; 14,1 (2C) ; 19,4 ; 19,6 ; 51,0 ; 51,1 ; 61,9 (2C) ; 61,9 (2C) ; 78,2 ; 80,6 ; 88,3 ; 98,8 ; 99,8 ; 120,3 ; 120,6 ; 122,6 ; 125,6 (2C) ; 128,8 (2C) ; 130,3 ; 131,7 ; 132,2 ; 138,1 ; 140,4 ; 155,6 ; 161,3 ; 167,9 (4C).

SM (m/z) : 615 (24) ; 614(M, 64) ; 541(25) ; 455(24) ; 441(14) ; 439(18) ; 413(13) ; 353(17) ; 343(15) ; 293(14) ; 105(100) ; 95(31) ; 77(27) ; 44(42).

5,7-bis(Hépt-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



59

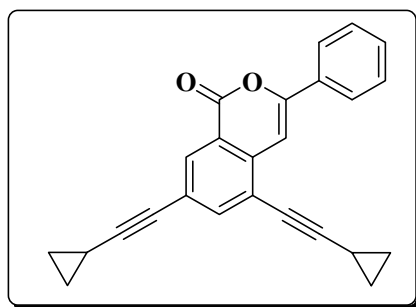
Rdt : 48 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 0,95-1,01 (6H, m) ; 1,39-1,74 (12H, m) ; 2,45 (2H, t, $J = 4,2$ Hz) ; 2,57 (2H, t, $J = 4,2$ Hz) ; 7,38 (1H, s) ; 7,46-7,51 (3H, m) ; 7,76 (1H, s) ; 7,92 (2H, d, $J = 7$ Hz) ; 8,24 (1H, s).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 14,0 ; 14,0 ; 19,4 ; 19,6 ; 22,2 ; 22,3 ; 28,2 ; 28,3 ; 31,1 ; 31,3 ; 79,0 ; 93,3 ; 97,5 ; 99,9 ; 100,1 ; 120,6 ; 121,2 ; 123,3 ; 125,5 (2C) ; 128,8 (2C) ; 130,1 ; 131,6 ; 131,9 ; 137,2 ; 140,4 ; 154,0 ; 161,5.

SM (m/z) : 411 (30) ; 410(M,100) ; 367(13) ; 355(12) ; 239(16) ; 105(81) ; 77(28).

5,7-bis(2-Cyclopropyléth-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



60

Rdt : 58 %

PF : 186-188 °C

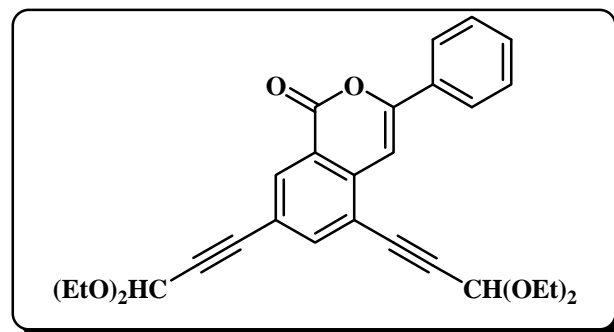
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 0,8-1,12 (8H, m) ; 1,44-1,64 (2H, m) ; 7,35 (1H, s) ; 7,44-7,53 (3H, m) ; 7,72 (1H, d, $J = 1,4$ Hz) ; 7,92 (2H, d, $J = 7$ Hz) ; 8,22 (1H, s).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 57,8 ; 57,9 ; 71,5 ; 74,2 ; 96,3 ; 100,0 ; 100,6 ; 120,6 ; 121,6 ; 121,0 ; 123,6 ; 125,3 (2C) 128,8 (2C) ; 130,1 ; 131,4 ; 131,8 ; 137,1 ; 140,4 ; 153,9 ; 161,4.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1469 ; 1493 ; 1625 ; 1725 ; 2221 ; 3002.

SM (m/z) : 351 (27) ; 350 (M, 100) ; 322 (6) ; 105 (26) ; 77 (20).

5,7-bis(3,3-diéthoxyprop-1-ynyl)-3-phénylisocoumarine



61

Rdt : 72 %

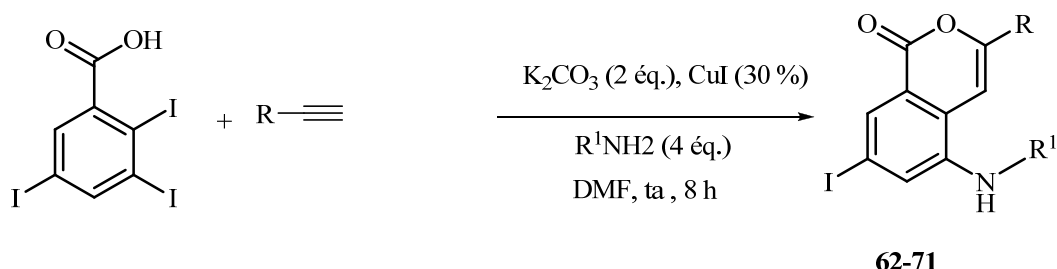
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 1,28- 1, 38 (12H, m) ; 3,67-3,96 (8H, m) ; 5,52 (1H, s) ; 5,62 (1H, s) ; 7,36 (1H, d, $J = 1,2$ Hz) ; 7,48-7,58 (3H, m) ; 7,90 (1H, s) ; 7,93 (2H, dd, $J = 7$ Hz, $J = 1,4$) ; 8,38 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 15,1 (2C) ; 15,1 (2C) ; 61,1 (2C) ; 61,3 (2C) ; 80,4 ; 82,9 ; 87,0 ; 91,4 ; 91,6 ; 91,7 ; 99,5 ; 119,1 ; 120,7 ; 121,4 ; 125,5 (2C) ; 128,9 (2C) ; 130,6 ; 131,4 ; 133,4 ; 138,6 ; 140,8 ; 155,2 ; 160,8.

SM (m/z) : 451 (33) ; 450(M, 100) ; 436(18) ; 423(11) ; 422(33) ; 211(11) ; 105(19) ; 77(12).

I. 3. Réactivité de l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque en présence d'une amine comme nucléophile et des sels de cuivre (I) : Synthèse de 3-alkyl-5-alkylamino-7-iodoisocoumarines

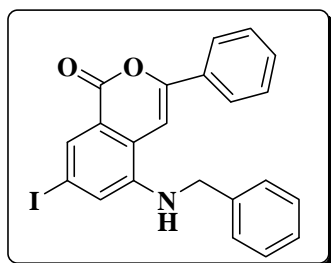
I. 3. 1. mode opératoire général



Dans un schlenk séché à la flamme sous vide et mis sous argon, 1 mmol (0,5 g) d'acide 2,3,5-triiodobenzoïque, 2 mmol (0,276 g) de carbonate de potassium et 20 mL de diméthylformamide sont introduits. Après 0,3 mmol (0,06 g) d'iodure de cuivre et 1,2 à 1,3 mmol d'alcynes vrais sont additionnés. Après dix minutes d'agitation 4 à 5 mmol d'amines sont ajoutées goutte à goutte, Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 8 heures. Le mélange réactionnel extrait à l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure d'ammonium (2x20 mL), par de l'eau (2x20 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium. Une fois le solvant éliminé sous vide, les produits obtenus sont chromatographiés sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 80 / 20).

I. 3. 2. Caractéristique physicochimique des produits obtenus

3-Phényl-5-benzylamino-7-iodoisocoumarine



62

Rdt : 54 %

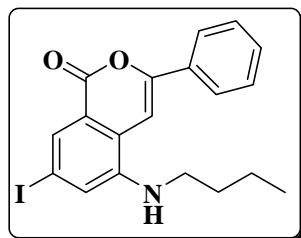
PF : 188-190 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 4,73 (2H, d, *J* = 6 Hz) ; 6,45(1H, t, *J* = 6 Hz) ; 7,33-7,48 (8H, m) ; 7,51 (1H, d, *J* = 1,1 Hz) ; 7,79 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 7,9 (2H, dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,2 Hz) ; 8,01(1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 44,1 ; 85,5 ; 101,5 ; 123,0 ; 125,3 (2C) ; 125,6 (2C) ; 127,8 ; 128,0 ; 128,5 ; 128,8 (2C) ; 128,9 (2C) ; 129,4 ; 130,0 ; 130,7 ; 138,1 ; 139,2 ; 152,4 ; 165,6.

SM (m/z) : 454 (25) ; 453 (M, 100) ; 348 (35) ; 347 (58) ; 320 (45) ; 192 (84) ; 163 (68) ; 106 (72).

3-Phényl-5-butylamino-7-iodoisocoumarine



63

Rdt : 70 %

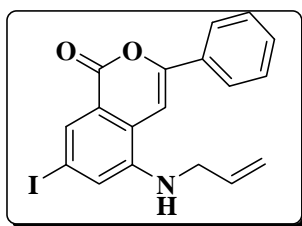
PF : 178-180 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,01 (3H, t, *J* = 6 Hz) ; 1,44 (2H, q, *J* = 6 Hz) ; 1,63-1,70 (2H, m) ; 3,54(2H, q, *J* = 6 Hz), 6,20(1H, t, *J* = 6 Hz) ; 7,41-7,48 (3H, m) ; 7,50 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 7,76 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 7,87 (2H, dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,4 Hz) ; 7,97 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 13,8 ; 20,2 ; 31,7 ; 39,9 ; 86,2 ; 101,5 ; 122,6 ; 125,2 (2C) ; 128,2 128,9 (2C) ; 129 ; 129,3 ; 129,4 ; 130,0 ; 155,5 ; 157,4 ; 166,0.

SM (m/z) : 420 (20) ; 419 (M, 100) ; 376 (21) ; 362 (46) ; 319 (22) ; 191 (50) ; 163 (46) ; 139 (17) ; 96 (17) ; 81 (11).

3-Phényl-5-allylamino-7-iodoisocoumarine



64

Rdt : 64 %

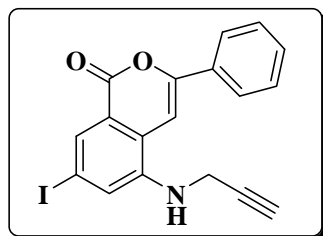
PF : 192-194 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 4,18 (2H, m) ; 5,26 (1H, dd, *J* = 10 Hz, *J* = 1,4 Hz) ; 5,35 (1H, dd, *J* = 15Hz, *J* = 1,4 Hz) 5,98 (1H,m) ; 6,20 (1H, t, *J* = 6,1 Hz) ; 7,46-7,50 (3H, m) ; 7,55 (1H, d, *J* = 0,8 Hz) ; 7,81 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 7,91 (2H, dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,2 Hz) ; 8,01 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 42,5 ; 86,2 ; 101,6 ; 117,1 ; 122,9 ; 125,3 (2C) ; 128,4 ; 128,5 ; 128,9 (2C) ; 129,4 ; 129,4 ; 130,0 ; 133,8 ; 155,6 ; 157,7 ; 165,7.

SM (m/z) : 404 (12) ; 403 (M, 61) ; 347 (17) ; 346 (100) ; 318 (20) ; 192 (38) ; 163 (39) ; 139 (16) ; 96 (10) ; 81 (11).

3-Phényl-5-propargylamino-7-iodoisocoumarine



65

Rdt : 69 %

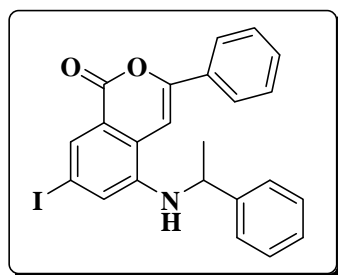
PF : 210-212 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,36 (1H, t, *J* = 1,9 Hz) ; 4,32-4,35 (2H, m) ; 6,30 (1H, t, *J* = 6 Hz) ; 7,41-7,52 (3H, m) ; 7,53 (1H, s) ; 7,81 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 7,89 (2H, d, *J* = 7,5 Hz) ; 8,0 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 29,8 ; 72,2 ; 79,5 ; 86,1 ; 101,4 ; 123,2 ; 125,3(2C) ; 127,6 ; 128,5 ; 128,9 (2C) ; 129,3 ; 129,4 ; 130,2 ; 155,6 ; 157,9 ; 165,5.

SM (m/z) : 402 (20) ; 401 (M, 100) ; 371 (18) ; 346 (50) ; 343 (38) ; 319 (30) ; 246 (20) ; 191 (60) ; 165 (24) ; 139 (20). 96 (20).

3-Phényl-5-phénylamino-7-iodoisocoumarine



66

Rdt : 59 %

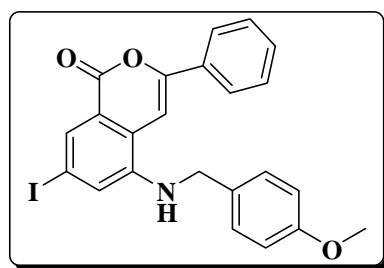
PF : 192-194 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,67 (3H, d, *J* = 6,6 Hz) ; 5,37 (1H, q, *J* = 6,6 Hz) ; 6,37 (1H, d, *J* = 7,5 Hz) ; 7,21-7,58 (9H, m) ; 7,76 (1H, d, *J* = 8 Hz) ; 7,87 (2H, dd, *J* = 6 Hz ; *J* = 1,2 Hz) ; 7,98 (1H, t, *J* = 1,2 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 21,8 ; 49,4 ; 86,1 ; 101,6 ; 122,9 ; 125,3 (2C) ; 126,3 (2C) ; 127,6 ; 128,5 ; 128,6 ; 128,8 (2C) ; 128,9 (2C) ; 129,3 ; 129,4 ; 129,8 ; 142,8 ; 155,6 ; 157,7 ; 164,9.

SM (m/z) : 468 (22) ; 467 (M, 88) ; 347 (23) ; 347 (87) ; 319 (20) ; 192 (54) ; 163 (49) ; 139 (20) ; 120 (100) ; 105 (42) ; 77 (25).

3-Phényl-5-(4-méthoxybenzylamino)-7-iodoisocoumarine



67

Rdt : 46 %

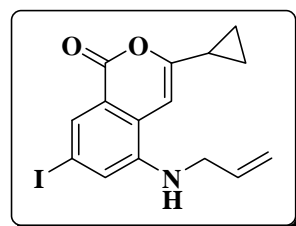
PF : 206-208 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,84 (3H, s) ; 4,64 (2H, d, *J* = 6 Hz) ; 6,38 (1H, t, *J* = 6 Hz) ; 6,93 (2H, d, *J* = 6 Hz) ; 7,34-7,48 (5H, m) ; 7,51 (1H, s) ; 7,77 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 7,89 (2H, dd, *J* = 7, *J* = 1,2 Hz) ; 7,99 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 43,0 ; 55,2 ; 88,1 ; 102,9 ; 113,7 (2C) ; 122,6 ; 125,5 (2C) ; 128,5 (4C) ; 129,7 (2C) ; 130,1 ; 130,9 ; 131,7 ; 131,9 ; 155,5 ; 156,9 ; 158,6 ; 165,4.

SM (m/z) : 484 (24) ; 483 (M, 100) ; 347 (40) ; 320 (27) ; 192 (41) ; 163 (34) ; 136 (71) ; 121 (60)

3-Cyclopropyl-5-allylamino-7-iodoisocoumarine



68

Rdt : 49 %

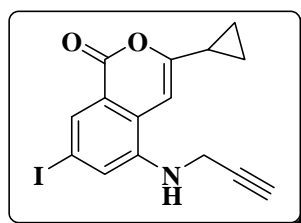
PF : 134-136 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 0,97-1,01 (4H , m); 1,97-2,06 (1H,m) ; 4,07-4,11 (2H ,m); 5,19 (1H, dd, *J* = 9 Hz, *J* = 1,4 Hz) ; 5,23 (1H, , dd, *J* = 14 Hz, *J* = 1,4 Hz); 5,89-6,02(1H,m); 6,43 (1H, t, *J* = 6 Hz); 6,76 (1H, s) ; 7,73 (1H, d, *J* = 0,8 Hz); 7,76 (1H, *J* = 0,9 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 7,8 (2C) ; 9,3; 42,4 ; 84,7 ; 100,4 ; 116,9 ; 122,2; 127,6 ; 128,2 ; 129,8 ; 133,9 ; 155,1 ; 162,9 ; 165,9.

SM (m/z) : 368 (6) ; 367 (M, 38) ; 312 (13) ; 310 (100) ; 283 (22) ; 156 (46) ; 129 (10) ; 128 (17) ; 127 (19) ; 102 (10).

3-Cyclopropyl-5-propargylamino-7-iodoisocoumarine



69

Rdt : 51 %

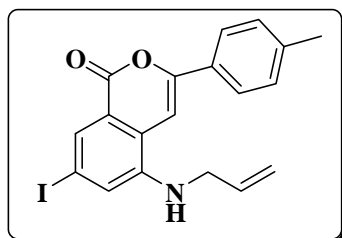
PF : 148-150 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,01-1,08 (4H , m) ; 2,02-2,06 (1H,m) ; 2,32 (1H,s) ; 4,28 (2H, m) ; 6,23 (1H, se) ; 6,83 (1H, s) ; 7,77 (1H, s) ; 7,84 (1H, s).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 8,1 (2C) ; 15,2 ; 29,7 ; 72,1; 79,2 ; 100,3 ; 122,1 ; 126,7 ; 128,2 ; 130,4 ; 134,3 ; 155,1 ; 163,2 ; 165,7.

SM (m/z) : 366 (15) ; 365 (M, 94) ; 325 (13) ; 310 (72) ; 284 (16) ; 156 (100) ; 129 (24) ; 128 (40) ; 127 (48) ; 126 (17) ; 102 (25) ; 77 (26).

3-p-Tolyl-5-allylamino-7-iodoisocoumarine



70

Rdt : 71 %

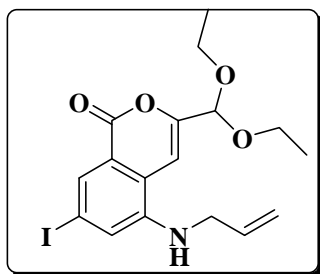
PF : 216-218 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,42 (3H,s) ; 4,14-4,19 (2H, m) ; 5,26 (1H, dd, *J* = 7 Hz, *J* = 1,4 Hz) ; 5,23 (1H, dd, *J* = 14 Hz, *J* = 1,4 Hz) ; 5,95- 6,06 (1H,m) ; 6,26(1H, t, *J* = 6) ; 7,27 (2H, d, *J* = 7 Hz) ; 7,47 (1H, s) ; 7,76 (1H, s) ; 7,79 (2H, d, *J* = 7 Hz) ; 7,97 (1H, d, *J* = 1,2 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 21,4 ; 42,4 ; 85,8 ; 100,8 ; 117,1 ; 122,8; 125,2 (2C) ; 126,6 ; 128,3 ; 128,5 ; 129 ; 129,6 (2C) ; 129,9 ; 133,8 ; 155,5 ; 158,0 ; 165,8.

SM (m/z) : 418 (14) ; 417 (M, 70) ; 362 (18) ; 360 (100) ; 333 (21) ; 205 (34) ; 177 (10).

3-Diéthoxyméthyl-5-allylamino-7-iodoisocoumarine



71

Rdt : 62 %

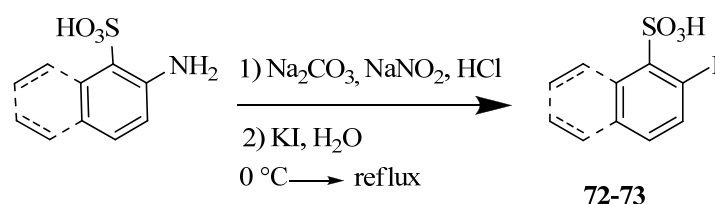
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,52 (6H, t, *J* = 7,2 Hz) ; 3,67 (4H, qd, *J* = 7,2 Hz ; *J* = 2,1 Hz) ; 4,07-4,13 (2H, m) ; 5,21-5,30 (2H, m) ; 5,62 (1H, s) ; 5,88-5,99 (1H, m) ; 6,46 (1H, t, *J* = 5,4 Hz) ; 7,23 (1H, s) ; 7,79 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 7,91 (1H, t, *J* = 0,9 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 15,4 (2C) ; 42,4 ; 61,7 (2C) ; 86,8 ; 96,0 ; 105,2 ; 116,9 ; 123,3 ; 126,6 ; 129,2 ; 130,3 ; 133,8 ; 155,5 ; 155,9 ; 165,6.

Partie IV : Synthèse et réactivité cupro-catalysée des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamides.

I. 1. Synthèse des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamides

I. 1. 1. Synthèse de l'acide 2-iodobenzène ou 2-iodonaphtalène sulfonique.¹⁶⁰

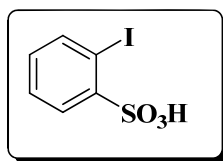


Dans un tricol munit d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on dissout 125 mmol (1 éq.) d'acide 2-aminobenzène ou 2-aminonaphtalène sulfonique dans 150 mL d'eau. On ajoute 7 g (66 mmol, 0,5 éq.) de carbonate de sodium et 10 g (140 mmol, 1,1 éq.) de nitrites de sodium, puis le mélange est refroidit à $0\text{ }^\circ\text{C}$.

On additionne goutte à goutte 25 mL d'acide chlorhydrique concentré et 125 g de glace pilée de manière à ce que la température ne dépasse pas $0\text{ }^\circ\text{C}$. On additionne ensuite 25 g (150 mmol, 1,2 éq.) d'iodure de potassium dissout dans 25 mL d'eau. On chauffe alors à reflux pendant deux heures. L'acide 2-iodobenzène sulfonique est ensuite récupéré par filtration sur verre fritté. On obtient 23,5 g (83 mmol) d'un solide beige correspondant à l'acide 2-iodobenzènesulfonique.

¹⁶⁰ Chau, M.M.; Kice, J. L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3265

Acide 2-iodobenzènesulfonique.



72

Rdt : 67 %.

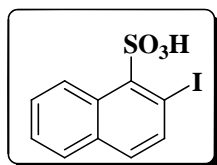
PF : 342-344 °C.

RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 7,02 (1H, td, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,7$ Hz) ; 7,36 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) ; 7,90 (1H, d, $J = 7,8$ Hz) ; 7,98 (1H, dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,6$ Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) : 93,1 ; 127,5 ; 128,8 ; 133,1 ; 137,6 ; 150,9.

On obtient 24 g (72 mmol) d'un solide rouge brique correspondant à l'acide 2-iodonaphtalènesulfonique.

Acide 2-iodonaphtalènesulfonique.



73

Rdt : 58 %

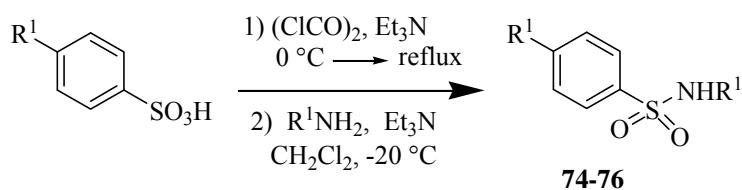
RMN ¹H (200 MHz, DMSO) : 2,50 (1H, s) ; 7,42-7,52 (3H, m) ; 7,74-7,84 (2H, m) ; 8,00 (1H, d, $J = 8,6$ Hz)

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) : 91,9 ; 126,3 ; 127,3 ; 128,1 ; 129,1 ; 130 ; 132,9 ; 133,2 ; 133,6 ; 149,8.

I.1. 2. Préparation des *N*-alkylbenzènesulfonamides

Méthode A

I. 1. 2. 1. Mode opératoire général pour la synthèse des sulfonamides



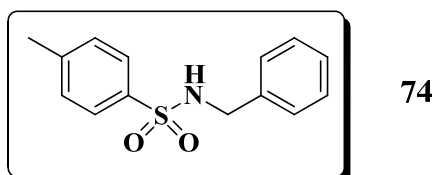
Dans un ballon tricol séché à la flamme, munit d'un réfrigérant, d'un bulleur et sous circulation d'argon, on place 1,85 g (10,6 mmol, 1 éq.) d'acide 4-méthyl-benzènesulfonique

que l'on dissout avec 20 mL de dichlorométhane. On ajoute 6 mL (42,4 mmol, 4 éq.) de triéthylamine. On refroidit le mélange à 0 °C puis on additionne goutte à goutte à la seringue 2,8 mL (31,7 mmol, 3 éq.) de chlorure d'oxalyle. On laisse le mélange revenir lentement à température ambiante, puis on le chauffe au reflux pendant deux heures. Le chlorure d'oxalyle en excès est chassé à l'évaporateur rotatif et le solide obtenu est dissout dans 15 mL de dichlorométhane. On rajoute 3 mL (21,2 mmole, 2 éq.) de triéthylamine. Le mélange est refroidit à -40 °C. On additionne par la suite 13,8 mmol (1,3 éq.) d'amine primaire. On laisse la solution revenir à température ambiante pendant deux heures puis on hydrolyse à l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane et les phases organiques sont réunies puis lavées deux fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Les produits sont ensuite purifiés par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant éther de pétrole / éther diéthylique 95/5.

Ont été préparés par cette méthode les sulfonamides suivants :

- *N*-Benzyl-4-méthylbenzènesulfonamide.
- *N*-Allyl-4-méthylbenzènesulfonamide.
- *N*-(1-Méthyl-benzyl)-4-méthylbenzènesulfonamide.

***N*-Benzyl-4-méthylbenzènesulfonamide¹⁶¹**



Rdt : 70 %

PF : 114-116 °C

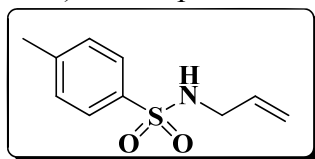
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,48 (3H, s) ; 4,15 (2H, d, ³J_{IH} = 6,2 Hz) ; 4,86 (1H, bt, ³J_{2H} = 6,2 Hz) ; 7,22-7,36 (7H_{ar}, m) ; 7,80 (2H, dd, ³J_{IH} = 8,3 Hz, ⁴J_{IH} = 1,7 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 22,0 ; 47,6 ; 127,6 (2C) ; 128,3 (2C) ; 129,0 (2C) ; 130,1 (2C) ; 136,8 ; 137,3 ; 143,9.

¹⁶¹ De.Luca, L.; Giacomelli, G, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3967.

N-Allyl-4-méthylbenzènesulfonamide

On obtient 1,7 g (7,8 mmol) du composé 3 sous forme d'un solide blanc.



75

Rdt : 77 %

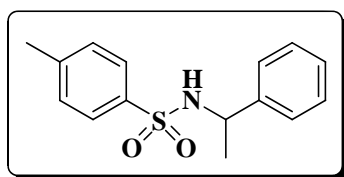
PF : 49-51 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,47 (3H, s) ; 3,62 (2H, tt, ³J_{2H} = 7,4 Hz, ⁴J_{2H} = 1,3 Hz) ; 4,67 (1H, bt, ³J_{2H} = 7,4 Hz) ; 5,10-5,25 (2H, m) ; 5,66-5,86 (1H, m) ; 7,30-7,37 (2H, m) ; 7,78-7,82 (2H, m).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 21,9 ; 46,2 ; 118,1 ; 127,6 (2C) ; 130,1 (2C) ; 133,4 ; 137,4 ; 143,9.

SM : m/z (%) = 211 (M⁺, 2) ; 155 (20) ; 91 (100) ; 65 (43) ; 56 (58).

N-(1-Méthyl-benzyl)-4-méthylbenzènesulfonamide



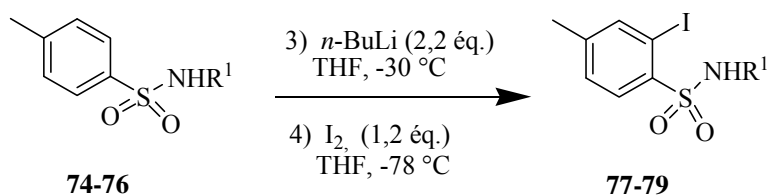
76

Rdt : 66 %

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,46 (3H, d, ³J_{IH} = 6,8 Hz) ; 2,43 (3H, s) ; 4,51 (1H, q, ³J_{IH} = 6,8 Hz) ; 4,90 (1H, d, ³J_{IH} = 6,8 Hz) ; 7,11-7,25 (7H_{ar}, m) ; 7,66 (2H, d, ³J_{IH} = 8,3 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 21,8 ; 23, 6 ; 53,1 ; 127,1 (2C) ; 128,5 (2C) ; 129,1 (2C) ; 130,3 (2C) ; 136,6 ; 137,2 ; 143,7.

I. 1. 3. Mode opératoire général pour la préparation des *N*-alkyl-2-iodobenzène sulfonamides.¹⁶²

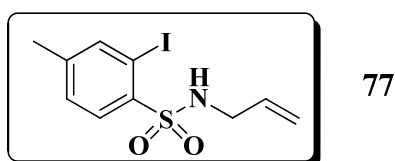


Dans un tube de Schlenk préalablement séché à la flamme et sous circulation d'argon, on place 4 mmol de benzène sulfonamide que l'on dissout avec 50 mL de THF. Le mélange est refroidit à -30 °C puis on additionne 3,6 mL (8,8 mmol, 2,2 éq, 2,5 M dans l'hexane) de *n*-butyl lithium goutte à goutte, à la seringue. On laisse revenir le mélange à température ambiante pendant deux heures et on le refroidit à -78 °C. On additionne, goutte à goutte, 1,22 g (4,8 mmol, 1,2 éq.) de diiode en solution dans 10 mL de THF. On laisse le mélange revenir à température ambiante et on laisse agiter pendant quatre heures. On hydrolyse avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Le mélange obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant éther de pétrole / éther diéthylique = 70 / 30.

Ont été préparés par cette méthode les 2-iodo-benzène sulfonamides suivants :

- *N*-Allyl-4-méthyl-2-iodobenzènesulfonamide
- *N*-Benzyl-4-méthyl-2-iodobenzènesulfonamide
- *N*-(1-Méthyl-benzyl)-4-méthyl-2-iodobenzènesulfonamide.

***N*-Allyl-4-méthyl-2-iodobenzènesulfonamide**



¹⁶² Blanchet, J.; Macklin, T.; Ang, P.; Metallinos, C.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3199.

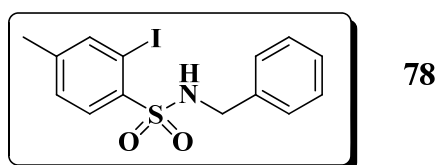
Rdt : 55 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 2,37 (3H, s) ; 3,53 (2H, tt, $^3J_{2\text{H}} = 6,1$ Hz, $^4J_{2\text{H}} = 1,3$ Hz) ; 5,07-5,24 (3H, m) ; 5,62-5,82 (1H, m) ; 7,29 (1H, dd, $^3J_{\text{IH}} = 7,4$ Hz, $^4J_{\text{IH}} = 0,7$ Hz) ; 7,90 (1H, s) ; 8,02 (1H, d, $^3J_{\text{IH}} = 8,1$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 21,2 ; 46,2 ; 92,7 ; 118,4 ; 129,6 ; 131,5 ; 136,1 ; 139,2 ; 143,1 ; 145,0 .

SM : m/z (%) 337 (M^+ , 7) ; 281 (20) ; 217 (67) ; 146 (100) ; 90 (67) ; 56 (40).

N-Benzyl-4-méthyl-2-iodobenzènesulfonamide



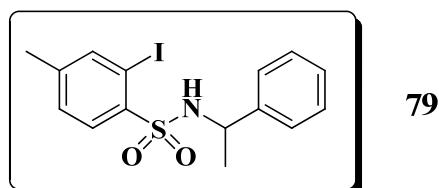
Rdt : 57 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 2,41 (3H, s) ; 4,07 (2H, d, $^3J_{\text{IH}} = 6,2$ Hz) ; 5,49 (1H, t, $^3J_{2\text{H}} = 6,2$ Hz) ; 7,24-7,33 (6H_{ar}, m) ; 7,90 (1H, s) ; 8,08 (1H, d, $^3J_{\text{IH}} = 8,0$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 21,2 ; 47,8 ; 92,8 ; 128,4 ; 128,5 (2C) ; 129,1 (2C) ; 129,6 ; 131,7 ; 136,2 ; 139,2 ; 143,1 ; 145,0.

SM : m/z (%) 387 (M^+ , 1) ; 217 (6) ; 106 (100) ; 91 (35) ; 77 (13).

N-(1-Méthyl-benzyl)-4-méthyl-2-iodobenzènesulfonamide



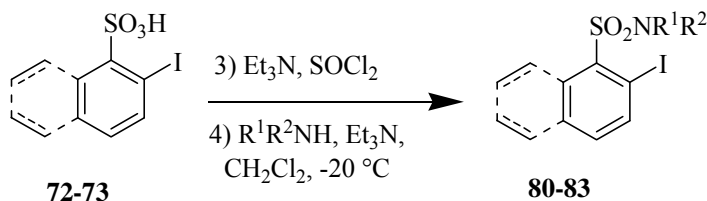
Rdt : 44 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 1,49 (3H, d, $^3J_{\text{IH}} = 6,9$ Hz) ; 2,36 (3H, s) ; 4,44 (1H, qt, $^3J_{4\text{H}} = 7,0$ Hz) ; 5,47 (1H, t, $^3J_{\text{IH}} = 7,0$ Hz) ; 7,15-7,21 (6H_{ar}, m) ; 7,79 (1H, s) ; 7,91 (1H, d, $^3J_{\text{IH}} = 8,1$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 21,1 ; 23,4 ; 54,6 ; 93,0 ; 126,6 (2C) ; 128,0 ; 128,9 (2C) ; 129,3 ; 131,3 ; 140,1 ; 141,7 ; 142,8 ; 144,5.

SM : m/z (%) = 387 (M^+ , 1) ; 217 (6) ; 106 (100) ; 91 (35) ; 77 (13)

Méthode B

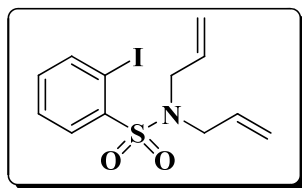


Dans un tricol séché à la flamme, munit d'un réfrigérant, d'un bulleur et sous circulation d'argon, on place 3 g (10,6 mmol, 1 éq.) d'acide 2-iodophényl sulfonique que l'on dissout avec 100 mL de dichlorométhane. On ajoute 6 mL (42,4 mmol, 4 éq.) de triéthylamine. On refroidit le mélange à 0 °C puis on additionne, goutte à goutte, à la seringue 2,4 mL (31,7 mmol, 3 éq.) de chlorure de thionyle. On laisse le mélange revenir lentement à température ambiante, puis on chauffe au reflux pendant deux heures. On évapore le mélange à l'évaporateur rotatif et on dissout le solide obtenu dans du dichlorométhane puis on rajoute 3 mL (21,2 mmole, 2 éq.) de triéthylamine. Le mélange est refroidit à -40 °C. On additionne alors 13,8 mmol (1,3 éq.) d'amine. On laisse la solution revenir à température ambiante pendant deux heures puis on hydrolyse à l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane et les phases organiques sont réunies puis lavées deux fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Les produits sont ensuite purifiés par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant éther de pétrole/éther diéthylique = 95/5.

Ont été préparés par cette méthode les 2-iodo-benzènesulfonamides suivants :

- *N,N*-Diallyl-2-iodobenzènesulfonamide
- *N*-Allyl-2-iodobenzènesulfonamide
- *N*-Benzyl-2-iodobenzènesulfonamide
- *N,N*-Diallyl-2-iodobenzènesulfonamide

N,N-Diallyl-2-iodobenzènesulfonamide



80

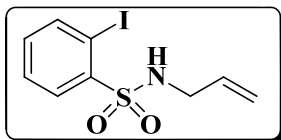
Rdt : 42 %

F : 50-52 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,92 (4H, d, ³J_{2H} = 6,3 Hz) ; 5,14-5,22 (4H, m) ; 5,59-5,79 (2H, m) ; 7,19 (1H, td, ³J_{2H} = 7,5 Hz, ⁴J_{1H} = 1,6 Hz) ; 7,48 (1H, td, ³J_{2H} = 7,5 Hz, ⁴J_{1H} = 1,2 Hz) ; 8,10 (1H, dd, ³J_{1H} = 7,8 Hz, ⁴J_{1H} = 1,0 Hz) ; 8,19 (1H, dd, ³J_{1H} = 7,9 Hz, ⁴J_{1H} = 1,6 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 49,6 (2C) ; 93,1 ; 119,8 (2C) ; 128,7 ; 132,4 ; 132,9 (2C) ; 133,8 142,4 ; 143,4.

N-Allyl-2-iodobenzenesulfonamide



81

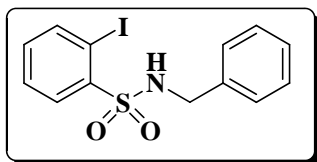
Rdt : 56 %

F : 68 -70 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3,49 (2H, tt, J = 6,1 Hz, J = 1,3 Hz) ; 5,01-5,18 (2H, m) ; 5,25 (1H, t, J = 6 Hz) ; 5,55-5,74 (1H, m) ; 7,16 (1H, td, J = 7,6 Hz, J = 1,7 Hz) ; 7,45 (1H, td, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz) ; 8,01 (1H, dd, J = 7,8 Hz, J = 1,2 Hz) ; 8,11 (1H, dd, J = 7,9 Hz, J = 1,6 Hz).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 46,2 ; 92,7 ; 118,6 ; 129,0 ; 131,7 ; 132,9 ; 134,0 ; 142,3 ; 142,7.

N-Benzyl-2-iodobenzenesulfonamide



82

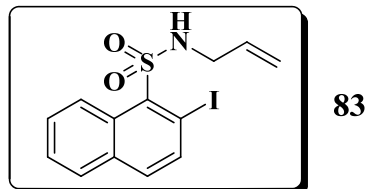
Rdt : 44 %

F : 102-104 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 4,00 (2H, d, J = 6,1 Hz) ; 5,47 (1H, bt, J = 6,1 Hz) ; 7,17 (6H_{ar}, m) ; 7,41 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,95 (1H, d, J = 7,7 Hz) ; 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 47,8 ; 92,8 ; 127,9 ; 128,4 ; 128,5 (2C) ; 129,1 (2C) ; 131,7 ; 133,9 136,2 ; 142,3 ; 142,6.

N-Allyl-2-iodonaphtalènesulfonamide



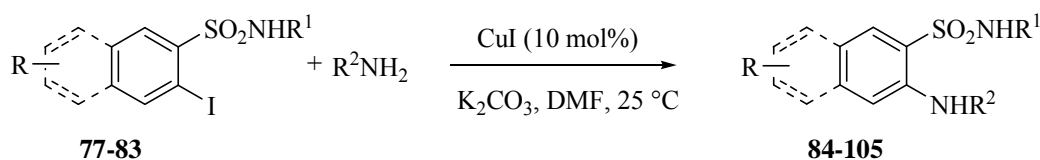
Rdt : 56 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 3,63 (2H, dd, $J = 6,1 \text{ Hz}$, $J = 1,3 \text{ Hz}$) ; 5,11-5,18 (2H, m) ; 5,25 (1H, t, $J = 6,1 \text{ Hz}$) ; 5,55-5,74 (1H, m) ; 7,42-7,52 (3H, m) ; 7,74-7,84 (2H, m) ; 8,00 (1H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 44,5 ; 91,5 ; 115,8 ; 126,3 ; 127,3 ; 128,1 ; 129,1 ; 130 ; 132,9 ; 133,2 ; 133,6 ; 135 ; 149,8.

1. 2. Amination des dérivés de 2-iodobenzènesulfonamides

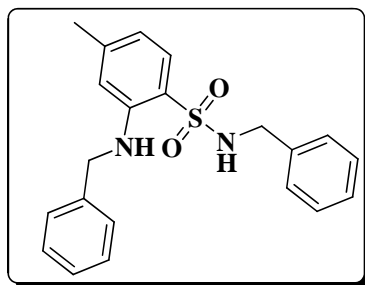
1. 2. 1. Mode opératoire général.



Dans un schlenk séché à la flamme placé sous circulation d'argon, on place 300 mg du 2-iodobenzènesulfonamide (1 mmol), dans 10 mL de DMF anhydre, 138 mg de carbonate de potassium (1mmol, 1 équ.) est introduits. Après dix minutes d'agitation, 1,1 mmol d'amines sont additionnés goutte à goutte, puis on ajoute 19 mg (0,1 mmol) d'iodure de cuivre I (10%). On laisse la réaction se poursuivre pendant huit heures à température ambiante. Une fois la réaction terminée on extrait à l'éther diéthylique (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure d'ammonium, par de l'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium. Une fois le solvant éliminé sous vide, les produits sont chromatographiés sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ éther diéthylique : 50 /50)

1.2. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

N-Benzyl-2-(benzylamino)-4-méthylbenzènesulfonamide



84

Rdt : 67 %

PF : 112-114 °C.

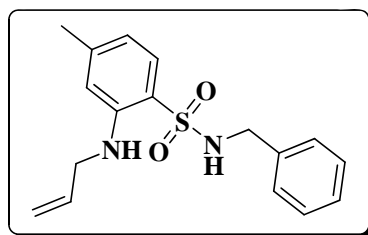
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,30 (3H, s) ; 4,04 (2H, d, *J* = 6 Hz) ; 4,40 (2H, s) ; 5,45 (1H, t, *J* = 6 Hz) ; 6,70 (1H, s) ; 6,72 (1H, d, *J* = 8,4 Hz) ; 7,26 (1H, m) ; 7,67 (1H, d, *J* = 8,4 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 21,6 ; 46,8 ; 47,1 ; 113,0 ; 117,3 ; 117,7 ; 126,7 (2C) ; 127,0 ; 127,4 ; 127,5 (2C) ; 128,2 (2C) ; 128,3 (2C) ; 129,9 ; 135,9 ; 137,7 ; 145,1 ; 145,2.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1573 ; 1607 ; 1719 ; 1829 ; 1914 ; 2342 ; 2361 ; 1374 ; 2920 ; 3026 ; 3314 ; 3387.

SM (m/z) : 366(M, 8) ; 197(15) ; 196(17) ; 179(34) ; 106(53) ; 91(100) ; 65(17) ; 38(15) ; 36(41).

N-Benzyl-2-(Allylamino)-4-méthylbenzènesulfonamide



85

Rdt : 70 %

PF : 108-110 °C.

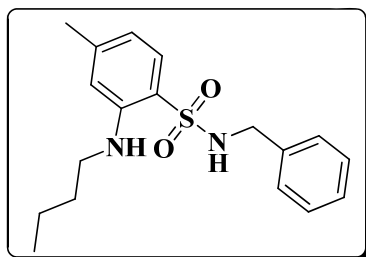
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,43 (3H, s) ; 3,86 (2H, d, *J* = 5,4 Hz) ; 4,06 (2H, d, *J* = 4,2 Hz) ; 5,18-5,24 (2H, m) ; 5,55 (1H, t, *J* = 5,4 Hz) ; 5,78-6,06 (2H, m) ; 6,72 (1H, d, *J* = 8,1 Hz) ; 6,80 (1H, s) ; 7,19-7,26 (5H, m) ; 7,67 (1H, d, *J* = 8,1 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 21,4 ; 46,7 ; 47,6 ; 115,7 ; 117,9 ; 119,8 ; 120,4 ; 127,4(2C) ; 128,1(2C) ; 129,9 ; 132,1 ; 135,9 ; 142,2 ; 144,9.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1466 ; 1519 ; 1570 ; 1601 ; 2864 ; 3256 ; 3410 cm⁻¹

SM (m/z) : 316(6) ; 147(23) ; 146(19) ; 145(61) ; 144(100) ; 130(42) ; 106(86) ; 91(84) ; 77(17).

N-Benzyl-2-(butylamino)-4-méthyl-benzènesulfonamide.



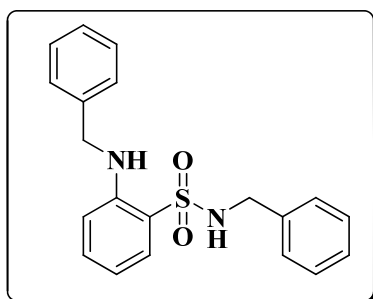
86

Rdt : 85 %

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 0,98 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); 1,39-1,7 (4H, m) ; 2,39 (3H, s) ; 3,16 (2H, t, *J* = 6.9 Hz) ; 4,03 (2H, d, *J* = 6.2 Hz) ; 4,92 (1H, t, *J* = 6,2 Hz) ; 5,75 (1H, se) ; 6,58 (1H, s) ; 6,60 (1H, d, *J* = 8.4 Hz) ; 7,18-7,31 (5H, m) ; 7,68 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 14,2 ; 20,7 ; 22,4 ; 31,5 ; 43,4 ; 47,6 ; 113,1 ; 117,3 ; 117,9 ; 128,1 ; 128,2 (2C) ; 129 (2C) ; 130,7 ; 136,9 ; 145,8 ; 146,6.

N-Benzyl-2-(benzylamino)benzènesulfonamide



87

Rdt : 80 %

PF : 93-95 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 4,07 (2H, d, *J* = 6,1 Hz) ; 4,4 (2H, s) ; 4,93 (1H, t, *J* = 6,1 Hz) ; 6,3(1H, s) 6,73 (1H, d, *J* = 8,3 Hz); 6,80 (1H, d, *J* = 7,5 Hz) ; 7,18-7,37 (11H, m) ; 7,81 (1H, d, *J* = 7,8 Hz).

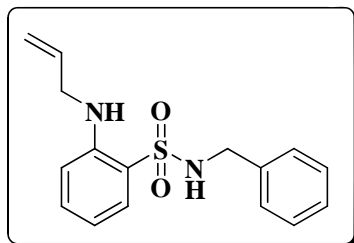
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 45,1 (2C) ; 110,9 ; 114,2 ; 118,6 ; 124,9 ; 125,2(2C) ; 125,8(2C) ; 126,6 ; 128,2(2C) ; 128,8(2C) ; 132,5 ; 134,2 ; 136,1 ; 143,7 ; 145,5.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1155 ; 1327 ; 1520 ; 1601 ; 2920 ; 3027 ; 3283 ; 3315 ; 3396

SM (m/z) : 352(M,6) ; 182(14) ; 181(53) ; 180(100) ; 152(11) ; 106(93) ; 91(93) ; 77(19) ;

65(16) ; 36(38)

N-Benzyl-2-(Allylamino)benzènesulfonamide



88

Rdt : 85 %

PF : 66-68 °C.

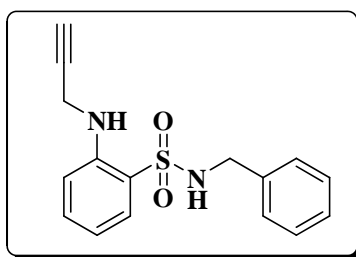
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,81(2H, s) ; 4,05 (2H, d, *J* = 6,2 Hz) ; 5,17 (1H, dd, *J* = 10,3 Hz, *J* = 1,4 Hz) 5,24 (1H, dd, *J* = 18 Hz, *J* = 1,4 Hz) ; 5,46 (1H, t, *J* = 6,2 Hz) ; 5,82-5,90 (1H, m) ; 6,05(1H, se) ; 6,73 (1H, d, *J* = 7,2 Hz) ; 6,74 (1H, t, *J* = 7,7 Hz) ; 7,15-7,19 (5H, m) ; 7,39 (1H, t, *J* = 8 Hz) ; 7,79 (1H, d, *J* = 8,1 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 45,1 ; 46,7 ; 112,4 ; 115,8 ; 116,1 ; 120,2 ; 127,4 (2C) ; 128,2 (2C) ; 129,8 ; 133,6 ; 134 ; 135,1 ; 143,8 ; 145,3.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1466 ; 1519 ; 1570 ; 1601 ; 2864 ; 3256 ; 3410.

SM (m/z) : 302(M, 12) ; 133(19) ; 132(20) ; 131(52) ; 130(100) ; 118(12) ; 106(80) ; 91(67) ; 77(21).

N-Benzyl-2-(propargylamino)benzènesulfonamide



89

Rdt : 79 %

PF : 64-66 °C.

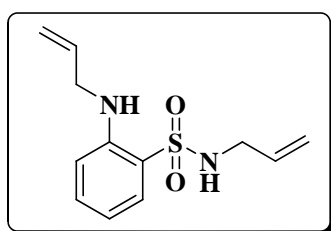
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,24 (1H, t, *J* = 2,2 Hz) ; 3,01-3,99 (4H, m) ; 5,25(1H, t, *J* = 6,2 Hz) ; 6,06(1H, t, *J* = 5,4 Hz) ; 6,84-6,91 (2H, m) ; 7,13-7,26 (5H, m) ; 7,47 (1H, td, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,2 Hz) ; 7,81 (1H, dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,3 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 32,4 ; 46,8 ; 71,4 ; 79,5 ; 112,6 ; 116,9 ; 121,4 ; 127,4 (2C) ; 128,2(2C) ; 129,8 ; 134 ; 135,7 ; 139,4 ; 144,2.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1464 ; 1512 ; 1599 ; 1759 ; 1812 ; 1883 ; 1912 ; 1954 ; 2114 ; 2963 ; 3252

SM (m/z) : 300(M, 8) ; 131(11) ; 130 (51) ; 129 (59) ; 128 (16) ; 108 (12) ; 106 (100) ; 103 (13) ; 102 (22) ; 91 (63) ; 77 (20) ; 65 (11).

N-(Allyl)-2-(Allylamino)benzènesulfonamide



90

Rdt : 75 %

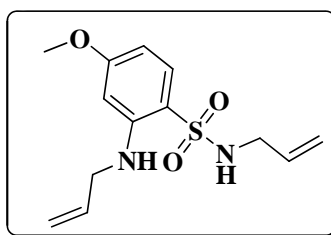
PF : 69-71 °C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 3,49 (2H, t, $J = 6,1$ Hz) ; 3,84 (2H, se) ; 5,01-5,29 (5H, m) ; 5,56-5,75 (1H, m) ; 5,92-6,04 (2H, m) ; 6,69-6,76 (2H, m) ; 7,37 (1H, td, $J = 7,2$ Hz ; $J = 1,2$ Hz) ; 7,73 (1H, dd, $J = 8$ Hz ; $J = 1,2$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 45,1 ; 45,3 ; 112,3 ; 115,7 ; 116 ; 117,2 ; 120,3 ; 129,7 ; 132,5 ; 133,6 ; 134 ; 145,3.

SM (m/z) : 252 (M, 12) ; 133 (12) ; 132 (15) ; 131 (56) ; 130 (100) ; 103 (8) ; 91 (10) ; 78 (13) ; 77 (18) ; 56 (10) ; 41 (8)

N-(Allyl)-2-(Allylamino)-4-méthoxy-benzènesulfonamide



91

Rdt : 82 %

PF : 85-87 °C.

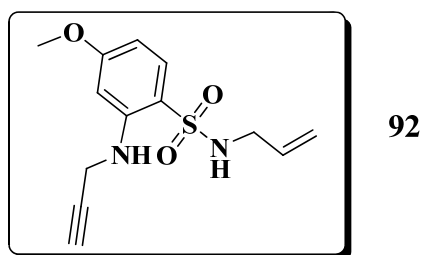
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 3,49 (2H, t, $J = 5,7$ Hz) ; 3,82(5H, se) ; 4,72(1H, t, $J = 6,2$ Hz) ; 5,05-5,32 (4H,m) 5,60-5,79 (1H, m) ; 5,82-6,01 (1H, m) ; 6,01(1H, se) ; 6,21 (1H, d, $J = 1,8$) ; 6,32 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 1,8$ Hz) ; 7,67 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 45,2(2C) ; 54,9 ; 97,5 ; 101,1 ; 113 ; 116,1 ; 117,1 ; 131,8 ; 132,7 ; 133,5 ; 147,2 ; 164,2.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1313 ; 1453 ; 1521 ; 1575 ; 1608 ; 2224 ; 2926 ; 3087 ; 3401.

SM (m/z) : 282 (M, 46) ; 163 (26) ; 162(25) ; 161(60) ; 160 (100) ; 146(35) ; 130 (20) ; 106(19) ; 56 (20) ; 41 (66) ; 39 (25).

N-(Allyl)-2-(propargylamino)-4-méthoxy-benzènesulfonamide



Rdt : 78 %

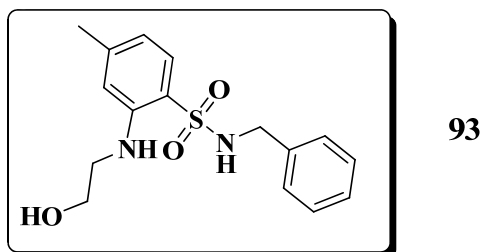
PF : 89-91 °C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 2,25 (1H, t, $J = 2,3$ Hz) ; 3,47 (2H, t, $J = 6,2$ Hz) ; 3,84 (3H, s) ; 3,96 (2H, dd, $J = 5,6$ Hz ; $J = 2,3$ Hz) ; 4,84 (1H, t, $J = 6,2$ Hz) ; 5,06 (1H, dd, $J = 10$ Hz, $J = 1,2$ Hz) ; 5,13 (1H, dd, $J = 18$ Hz, $J = 1,2$ Hz) ; 5,60-5,68 (1H, m) ; 6,1 (1H, t, $J = 6,1$ Hz) ; 6,33 (1H, d, $J = 9,4$ Hz) ; 6,73 (1H, s) ; 7,68 (1H, d, $J = 9,4$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 32,5 ; 45,3 ; 55 ; 71,5 ; 79,2 ; 98 ; 102,3 ; 114 ; 117,1 ; 131,8 ; 132,6 ; 146,1 ; 164,2.

SM (m/z) : 280 (M, 50) ; 161 (22) ; 160 (85) ; 159 (100) ; 158 (26) ; 145(25) ; 130 (51) ; 129 (44) ; 117 (74) ; 116 (57) ; 89 (31) ; 58 (33) ; 56 (68) ; 41 (64) ; 39 (71) .

N-Benzyl-2-[(2-hydroxyéthyl)amino]-4-méthyl-benzènesulfonamide



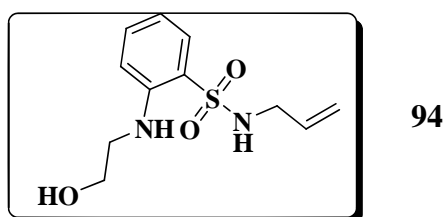
Rdt : 69 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 2,33(3H, s) ; 3,19 (2H , t, $J = 6$ Hz) ; 3,68(2H, t, $J = 6$ Hz) ; 3,96 (2H, d, $J = 6$ Hz) ; 6,2(1H, t, $J = 6$ Hz) ; 6,49 (1H, s) ; 6,56 (1H, d, $J = 8,7$ Hz) ; 7,13-7,26 (5H, m) ; 7,62(1H, d, $J = 8,7$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 21,9 ; 45,4 ; 46,8 ; 60,4 ; 113,2 ; 117,5 ; 118,4 ; 127,4 ; 127,8(2C) ; 128,4(2C) ; 130,3 ; 136,7 ; 145,3 ; 145,5.

SM (m/z) : 320 (M, 2) ; 289 (6) ; 260(6) ; 107(16) ; 91 (100) ; 65(7).

N-(Allyl)-2-[(2-hydroxyéthyl)amino]benzènesulfonamide



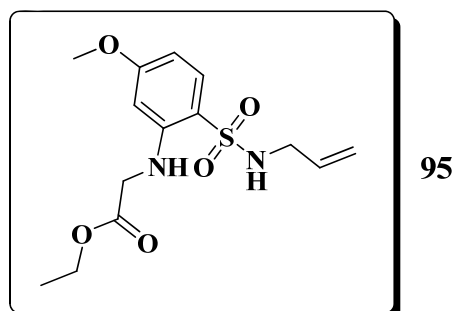
Rdt : 64 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 3,39-3,43(4H, m) ; 3,89 (2H , d, $J = 6$ Hz); 5,05 (1H, dd, $J = 10$ Hz, $J = 0,7$ Hz) ; 5,15(1H, dd, $J = 17$ Hz, $J = 0,7$ Hz) ; 5,63-5,71 (2H, m) ; 6,78-6,84 (2H , m) ; 7,43 (1H, td, $J = 8,5$ Hz ; $J = 1,8$ Hz) ; 7,76 (1H, dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,2$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 30,3 ; 45,6 ; 60,6 ; 112,9 ; 116,5 ; 117,4 ; 121,4 ; 130,3 ; 133 ; 134,4 ; 145,5.

SM (m/z) : 256 (M, 27) ; 225 (87) ; 170(27) ; 156(45) ; 140 (21) ; 77(100) ; 56 (33).

Ethyl {[5-méthoxy-2-(Allylsulfamoyl)phenyl]amino}acétate



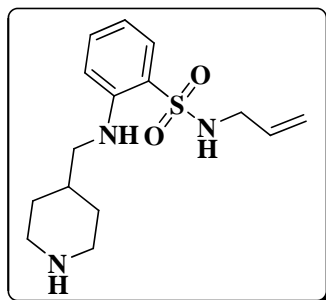
Rdt : 58 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 1,25 (3H , t, $J = 7,1$ Hz) ; 3,37-3,42 (2H, m) ; 3,78 (3H, s) ; 3,97 (2H, se) ; 4,20 (2H, q, $J = 7,1$ Hz) ; 5,16-5,0 (3H, m) ; 5,71 -5,60 (1H, m) ; 6,10 (1H, se) ; 6,32 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz) ; 7,67 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 14,1 ; 45,2 ; 45,7 ; 55,4 ; 61,6 ; 98,1 ; 102,4 ; 117,3 ; 129,2 ; 132,3 ; 133,1 ; 146,6 ; 164,6 ; 170,6.

SM (m/z) : 328(M, 60) ; 255(100) ; 209(50) ; 160 (100) ; 200(83) ; 198 (80) ; 186(60) ; 170(30) ; 150(70).

2-[(Piperidin-4-ylméthyl)amino]-N-(prop-2-en-1-yl)benzènesulfonamide



96

Rdt : 66 %

PF : 96-98 °C.

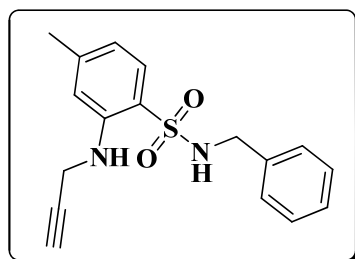
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,16-1,27 (2H, m) ; 1,76-1,80 (3H, m) ; 2,97-3,09 (6H, m) ; 3,48 (2H, d, *J* = 5,7 Hz) ; 5,05 (1H, dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 1,2 Hz) ; 5,12 (1H, dd, *J* = 17,1 Hz, *J* = 1,2 Hz) ; 5,7-5,59 (1H, m) ; 5,95 (1H, t, *J* = 4,8 Hz) ; 6,74-6,67 (2H, m) ; 7,38 (1H, td, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,2 Hz) ; 7,71 (1H, dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,2 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 31,2 ; 35,6 (2C) ; 45,6 (3C) ; 49,6 ; 112,2 ; 115,7 ; 117,4 ; 120,5 ; 130,2 ; 133,1 ; 134,4 ; 146,1.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1130 ; 1299.9 ; 1453 ; 1514 ; 1594 ; 2856 ; 2923 ; 3307 ; 3377cm⁻¹.

SM (m/z) : 309 (M, 16) ; 190 (21) ; 156(16) ; 106(20) ; 85 (100) ; 84(70) ; 56 (78).

N-Benzyl-2-(propargylamino)-4-méthyl-benzènesulfonamide



97

Rdt : 68 %

PF : 125-126 °C.

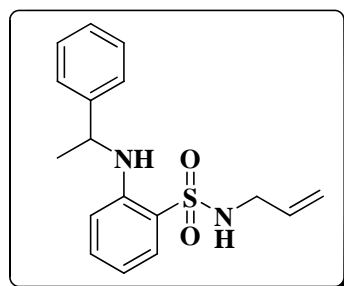
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,24 (1H, t, *J* = 2,4 Hz) ; 2,39 (3H, s) ; 3,97 - 4,03 (4H, m) ; 5,02 (1H, t, *J* = 6 Hz) ; 6 (1H, t, *J* = 6 Hz) ; 6,66 (1H, d, *J* = 7,8 Hz) ; 6,68 (1H, s) ; 7,26 (5H, m) ; 7,68 (1H, d, *J* = 7,8 Hz).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 21,6 ; 32,4 ; 46,8 ; 71,4 ; 79,5 ; 113 ; 118 ; 118,6 ; 127,3(2C) ; 127,4 ; 128,1 (2C) ; 129,9 ; 135,8 ; 144,2 ; 145.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1321 ; 1571 ; 1601 ; 1759 ; 1812 ; 1883 ; 1912 ; 1954 ; 2114 ; 2963 ; 2913 ; 3068 ; 3276 ; 3403.

SM (m/z) : 314(M,10) ; 145(12) ; 142(30) ; 130(14) ; 115(26) ; 106(100) ; 91(66) ; 77(15).

2-[[$(1S)$ -1-Phénylethyl]amino]-N-(Allyl)benzènesulfonamide



98

Rdt : 71 %

PF : 69-71 °C.

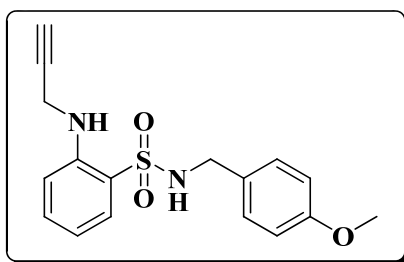
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 1,57 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ; 3,48-3,61 (2H, m) ; 4,58 (1H, q, $J = 5,6$ Hz) ; 4,96 (1H, t, $J = 6,3$) ; 5,12 (1H, dd, $J = 11,3$ Hz, $J = 1,2$ Hz) ; 5,20 (1H, dd, $J = 19$ Hz, $J = 1,4$ Hz) ; 5,65-5,70 (1H, m) ; 6,33 (1H, d, $J = 5,3$ Hz) ; 6,53 (1H, d, $J = 8,4$ Hz) ; 6,69 (1H, t, $J = 7,2$ Hz) ; 7,18-7,35 (6H, m) ; 7,77 (1H, dd, $J = 8$ Hz ; $J = 1,5$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 25,6 ; 46,4 ; 53,7 ; 114,5 ; 116,7 ; 118,8 ; 121,1 ; 126,0(2C) ; 127,6 ; 129,2(2C) ; 130,5 ; 133,4 ; 134,8 ; 144,6 ; 145,4.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1505 ; 1600 ; 1645 ; 1675 ; 2256 ; 2870 ; 2927 ; 2969 ; 3028 ; 3084 ; 3298 ; 3390.

SM (m/z) : 316 (M, 20) ; 302 (11) ; 301 (57) ; 244 (43) ; 194 (27) ; 180 (14) ; 105 (100) ; 104 (15) ; 103 (13) ; 93 (16) ; 92 (12) ; 79(18) ; 77(24) ; 56(19).

N-(4-Méthoxybenzyl)-2-(propargylamino)benzènesulfonamide



99

Rdt : 72 %

PF : 99-101 °C.

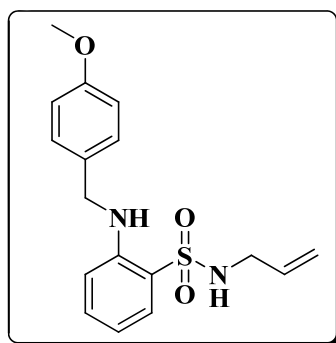
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,24 (1H, t, *J* = 2,3 Hz) ; 3,76 (3 H, s) ; 3,96 (4H, d, *J* = 6 Hz) ; 4,95 (1H, t, *J* = 6 Hz) ; 6,12 (1H, t, *J* = 6,2 Hz) ; 6,75-6,89 (4H, m) ; 7,08 (2H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 7,48 (1H, t, *J* = 7,4 Hz) ; 7,83 (1H, d, *J* = 7,8 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 29,7 ; 32,9 ; 46,8 ; 55,2 ; 71,3 ; 79,8 ; 113 ; 114 ; 117,4 ; 121,9 ; 127,1 ; 128,1 ; 129,2 ; 132,6 ; 134,4 ; 144,6 ; 159,2.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1330 ; 1466 ; 1512 ; 1601 ; 2254 ; 3085 ; 3406.

SM (m/z) : 330 (M,0.5) ; 136(100) ; 130(22) ; 121(75) ; 77(12) ; 36(7).

2-[(4-Méthoxybenzyl)amino]-N-(Allyl)benzènesulfonamide



100

Rdt : 61 %

PF : 52-54 °C.

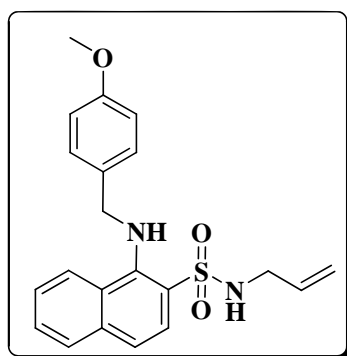
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,50 (2H, t, *J* = 6,1 Hz) ; 3,79 (3H,s) ; 4,38 (2H, d, *J* = 5,6 Hz) ; 5,01 (1H, t, *J* = 6,1 Hz) ; 5,15-5,30 (2H, m) ; 5,65-5,70 (1H, m) ; 6,30 (1H, t, *J* = 5,6 Hz) ; 6,7-6,78 (2H, m) ; 6,82 (2H,d, *J* = 7,3 Hz) ; 7,22 (2 H, d, *J* = 7,9 Hz) ; 7,38 (1H, t, *J* = 7,9 Hz) ; 7,78 (1H, d, *J* = 8 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 45,3 ; 46,3 ; 54,8 ; 112,5 ; 113,7 (2C) ; 115,7 ; 117,2 ; 120,4 ; 127,9(2C) ; 129,7 ; 132,6 ; 134,1 ; 145,3 ; 158,4.

IR (KBr, cm⁻¹) : 1511 ; 1602 ; 2256 ; 2870 ; 2927 ; 2969 ; 3028 ; 3084 ; 3300 ; 3397.

SM (m/z) : 332 (M,6) ; 210 (32) ; 209 (34) ; 179 (10) ; 122 (9) ; 121 (100) ; 77 (12) ; 36 (10).

N-(Allyl)-3-[(4-méthoxybenzyl)amino]naphthalène-2-sulfonamide



101

Rdt : 69 %

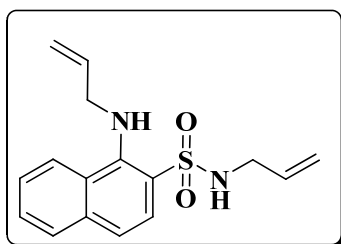
PF : 136-138 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,48 (2H, t, *J* = 6,4 Hz) ; 3,80 (3H, s) ; 4,49 (2H, d, *J* = 6,4 Hz) ; 4,85 (1H, t, *J* = 6,4 Hz) ; 5,01 (1H, dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 1,4 Hz) ; 5,09 (1H, dd, *J* = 18,1 Hz, *J* = 1,4 Hz) ; 5,53-5,72 (1H, m) ; 6,91 (2H, d, *J* = 8,8 Hz) ; 7,02 (1H, d, *J* = 8 Hz) ; 7,24-7,3(3H, m) ; 7,53(1H, td, *J* = 8,2 Hz; *J* = 1,4 Hz) ; 7,64 (1H, d, *J* = 8,1 Hz) ; 7,75 (1H, d, *J* = 9,2 Hz) ; 8,21 (1H, t, *J* = 6,4 Hz) ; 8,48(1H, d, *J* = 8,8 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 45,0 ; 46,4 ; 54,8 ; 106,7 ; 113,8(2C) ; 114,4(2C) ; 117,2 ; 122,1 ; 126,3 ; 127,7(2C) ; 128,4 ; 128,6 ; 129,8 ; 130,6 ; 132,5 ; 135,2 ; 148,1 ; 158,5.

IR(KBr, cm⁻¹) : 1555 ; 1619 ; 2256 ; 2870 ; 2927 ; 2969 ; 3028 ; 3084 ; 3305 ; 3372

N-(Allyl)-3-(allylamino)naphthalène-2-sulfonamide



102

Rdt : 78 %

PF : 114-116 °C.

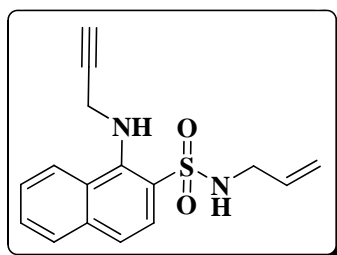
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 3,47(2H,t, *J* = 5,8 Hz) ; 3,98 (2H t, *J* = 5,1 Hz) ; 4,85(1H, t, *J* = 5,8 Hz) ; 5,01(1H, dd, *J* = 11,4 Hz, *J* = 1,3 Hz) ; 5,08 (1H, dd, *J* = 18,7 Hz, *J* = 1,2 Hz) ; 5,22 (1H, dd, *J* = 11,6 Hz ; *J* = 1,2 Hz) 5,30 (1H, dd, *J* = 18,7 Hz, *J* = 1,3 Hz) ; 5,52-5,64 (1H, m) ; 5,87, 6,03 (1H, m) ; 6,99 (1H, d, *J* = 9,2 Hz) ; 7,28 (1H, t, *J* = 8,7 Hz) ; 7,52 (1H, td, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,4) ; 7,67 (1H, d, *J* = 8 Hz) ; 7,78 (1H, d, *J* = 9,2 Hz) ; 7,97 (1H, t, *J* = 6,3 Hz) ; 8,46 (1H, d, *J* = 8,8 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 45 ; 45,1 ; 106,4 ; 114,2 ; 116 ; 117,2 ; 122 ; 122,1 ; 126,2 ; 128,3 ; 128,6 ; 130,7 ; 131,8 ; 133,7 ; 135,2 ; 148,2.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1431 ; 1508 ; 1561 ; 1625 ; 2852 ; 2921 ; 3018 ; 3308 ; 3369

SM (m/z) : 302 (M, 32) ; 272(11) ; 183 (26) ; 182 (58) ; 181 (30) ; 179 (100) ; 168 (23) ; 167 (16) ; 141 (25) ; 140 (26) ; 115 (25) ; 114 (24) ; 69 (22) ; 41 (19) ; 36 (16).

N-(Allyl)-3-(propargylamino)naphthalène-2-sulfonamide



103

Rdt : 80 %

PF : 112-114 °C.

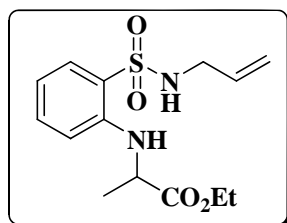
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 2,25(1H, t, $J = 2,3$ Hz) ; 3,47 (2H, t, $J = 6,1$ Hz) ; 4,13(2H, dd, $J = 5,8$ Hz; $J = 2,3$ Hz) ; 4,91-5,12 (3H, m) ; 5, 50-5,69 (1H, m) ; 7,16 (1H, d, $J = 9,2$ Hz) ; 7,31 (1H, t, $J = 7,1$ Hz) ; 7,55 (1H, td, $J = 7,1$ Hz ; $J = 1,5$ Hz) ; 7,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz) ; 7,84(1H, d, $J = 9,2$ Hz) ; 8,1(1H,t, $J = 5,1$ Hz) ; 8,52(1H, d, $J = 8,8$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 32,5 ; 45 ; 71,3 ; 79,5 ; 108,3 ; 113,9 ; 117,3 ; 122,3 ; 122,5 ; 126,7 ; 128,5 ; 128,7 ; 130,4 ; 132,4 ; 135,3 ; 147,1.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1133 ; 1353 ; 1560 ; 1626 ; 2360 ; 2856 ; 2929 ; 3307 ; 3381.

SM (m/z) : 300 (M, 31) ; 212(11) ; 180 (24) ; 180 (100) ; 179 (35) ; 177 (33) ; 168 (26) ; 153 (53) ; 152 (49) ; 151 (26) ; 150 (10) ; 141 (26) ; 140 (33) ; 115 (20) ; 114 (21).

Ethyl 2-(2-(N-allylsulfamoyl)phénylamino)propanoate



104

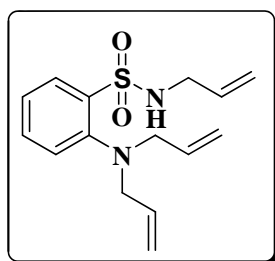
Rdt : 55 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 1,26 (3H, d, $J = 7,3$ Hz) ; 1,55 (3H, d, $J = 7$ Hz) ; 3,39-3,63 (2H, m) ; 4,16-4,23 (3H, m) ; 5,04-5,20 (2H, m) ; 5,61-5,75 (1H, m) ; 5,34 (1H, t, $J = 6$ Hz) ; 6,20 (1H, t, $J = 5,9$) ; 6,71 (1H, d, $J = 8,3$ Hz) ; 6,80 (1H, ddd, $J = 7,8$ Hz, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz) ; 7,39 (1H, ddd, $J = 8,3$ Hz, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz) ; 7,75 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 13,9 ; 18,8 ; 45,5 ; 52,2 ; 61,6 ; 113,2 ; 116,8 ; 117,4 ; 122,2 ; 130,3 ; 132,6 ; 133,9 ; 144,5 ; 174,8.

SM (m/z) : 312 (M, 12) ; 239 (100) ; 182 (56) ; 140 (15) ; 117 (16) ; 91 (23).

***N*-Allyl-2-(diallylamino)benzènesulfonamide**



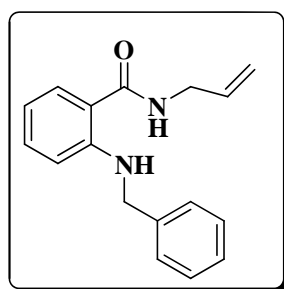
105

Rdt : 20 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 3,40 (2H, t, $J = 6,3$ Hz) ; 3,67 (4H, d, $J = 6,9$ Hz) ; 5,23-5,06 (6H, m) ; 5,87-5,68 (3H, m) ; 6,06 (1H, t, $J = 6,3$ Hz) ; 7,28-7,36 (2H, m) ; 7,56 (1H, td, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz) ; 8,03 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 46,3 ; 57,4 (2C) ; 117,2 ; 117,3 ; 119,5 (2C) ; 125,4 (2C) ; 130,0 ; 133,0 ; 133,2 ; 133,6 ; 135,9 ; 149,1.

***N*-Benzyl-2-benzylaminobenzamide**



106

Rdt : 20 %

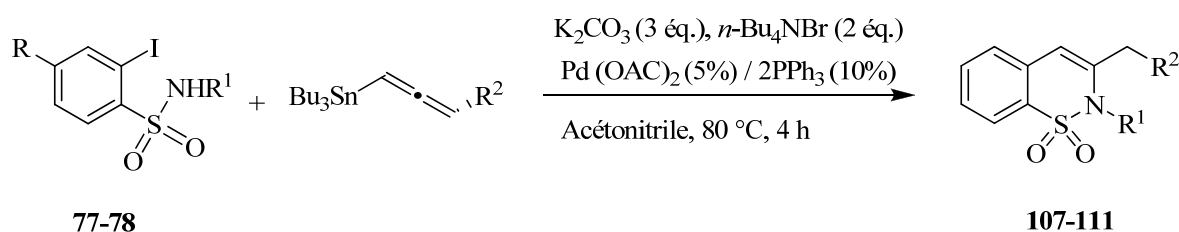
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 4,04-4,08 (2H, m) ; 4,42 (2H, s) ; 5,19-5,32 (2H, m) ; 5,91-6,0 (1H, m) ; 6,18 (1H, te) ; 6,60 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 6,63 (1H, d, $J = 8,1$ Hz) ; 7,22-7,40 (7H, m).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 46,1 ; 52,2 ; 113,1 ; 116,9 ; 117,5 ; 121,8 ; 126,5 (2C) ; 127,6 ; 128,7(2C) ; 132,4 ; 133,8 ; 134,9 ; 138,8 ; 149,3 ; 164,1.

II. Nouvelle voie d'accès totalement régiosélective aux dérivés 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines via une séquence couplage/hétérocyclisation.

II. 1. Synthèse des dérivés 1,1-dioxyde-1,2-benzothiazines

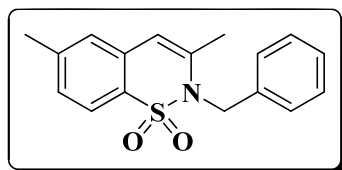
II. 1. 1. Mode opératoire général



Dans un ballon de 100 mL, séché à la flamme, sous circulation d'argon, munit d'un réfrigérant, on place 3,1 mmol de sulfonamide en solution dans 10 mL de l'acétonitrile. On ajoute 1,29 g (9,3 mmol, 3 éq.) de carbonate de potassium, 2 g (6,2 mmol, 2 éq.) de bromure de tétrabutyl ammonium, 0,08 g (0,31 mmol, 10 %) de triphénylphosphine et 0,035 g (0,16 mmol, 5 %) d'acétate de palladium. Le mélange est agité pendant dix minutes à température ambiante puis 5,9 mmol (1,9 éq.) d'allène tributylétain sont ajoutés. L'agitation est maintenue pendant quatre heures au reflux de l'acétonitrile. Le mélange est hydrolysé à l'eau. Après traitements usuels, le mélange est purifié sur gel de silice, éluant éther de pétrole/éther diéthylique = 90/10.

II. 1. 2. Caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

2-Benzyl-3-méthyl-7-méthyl-1,1-dioxyde-1,2-benzothiazine



107

Rdt : 72 %

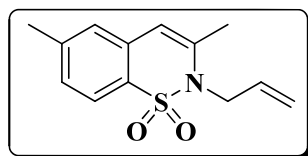
PF : 119-121 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,17 (3H, s) ; 2,47 (3H, s) ; 5,05 (2H, s) ; 6,13 (1H, s) ; 7,12-7,14 (3H, m) ; 7,22-7,30 (4H, m) ; 7,83 (1H, d, *J* = 8,1 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 21,2 ; 22,1 ; 48,7 ; 110,0 ; 121,9 ; 126,9 ; 127,0(2C) ; 127,9 ; 128,3 ; 128,8 ; 129,1(2C) ; 133,3 ; 137,1 ; 139,8 ; 142,8.

SM (m/z) : 299 (M⁺, 23) ; 91 (100) ; 65 (10).

2-Allyl-3-méthyl-7-méthyl-1,1-dioxyde-1,2-benzothiazine



108

Rdt : 73 %

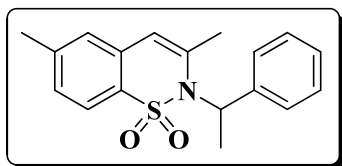
PF : 116-118 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 2,26(3H, s) ; 2,46 (3H, s); 4,34(2H, dt, *J* = 5 Hz, *J* = 1,6 Hz), 5,12-5,17 (2H, m); 5,69-5,88(1H,m); 6,21 (1H, s); 7,13 (1H, s) ; 7,24-7,30 (1H, m); 7,83 (1H, d, *J* = 8,1 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 20,3 ; 21,4 ; 46,9 ; 109,1 ; 117,1 ; 121,2 ; 126,2 ; 127,7 ; 128,1 ; 132,7 ; 133,0 ; 139,3 ; 142,2.

SM (m/z) : 249 (M⁺, 100) ; 209 (20) ; 129 (31) ; 123 (20) ; 41 (51).

2-(1-Phényl-éthyl)-3-méthyl-7-méthyl-1,1-dioxyde-1,2-benzothiazine



109

Rdt : 76 %

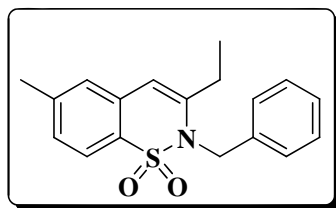
PF : 160-162 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,68(3H, d, *J* = 7,2 Hz) ; 1,88(3H, s); 2,47(2H, s), 5,68(1H, t, *J* = 7,1 Hz); 6,27(1H, s); 7,12(1H, s); 7,28-7,33 (6Har, m) ; 7,81(1H, d, *J* = 8 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 19,4 ; 21,6 ; 22,5 ; 55,7 ; 113,8 ; 121,6 ; 126,6 ; 126,7 ; 127,3(2C) ; 128,2(2C) ; 128,4 ; 129,6 ; 132,9 ; 139,7 ; 140,7 ; 142,4.

SM (m/z) : 313 (M⁺, 2) ; 209 (100) ; 144 (13) ; 105 (55) ; 77 (17).

2-Benzyl-3-éthyl-7-méthyl-1,1-dioxyde-1,2-benzothiazine



110

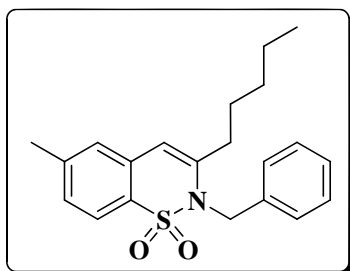
F : 119-121 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 1,23(3H, t, *J* = 7,3 Hz) ; 2,42(2H, q, *J* = 7,3 Hz) ; 2,47(3H, s) ; 5,01(2H, s) ; 6,24(1H, s) ; 7,05-7,31 (7Har, m) ; 7,81(1H, d, *J* = 8,0 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 11,7 ; 21,6 ; 26,5 ; 48,5 ; 109,3 ; 121,5 ; 126,7 (2C) ; 126,9 ; 127,4 ; 128,1 ; 128,5 (2C) ; 129,1 ; 132,8 ; 136,7 ; 142,3 ; 144,6.

SM (m/z) : 313 (M⁺, 20) ; 91 (100) ; 65 (9).

2-Benzyl-3-péntyl-7-méthyl-1,1-dioxyde-1,2-benzothiazine



111

Rdt : 81 %

PF : 122-124 °C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 0,94 (3H, t, $J = 6,7$ Hz) ; 1,25-1,67 (6H, m) ; 2,38 (2H, t, $J = 7,7$ Hz); 2,46(3H, s), 4,99 (2H, s); 6,23(1H, s); 7,03-7,30 (7Har, m); 7,83 (1H, d, $J = 8$ Hz).

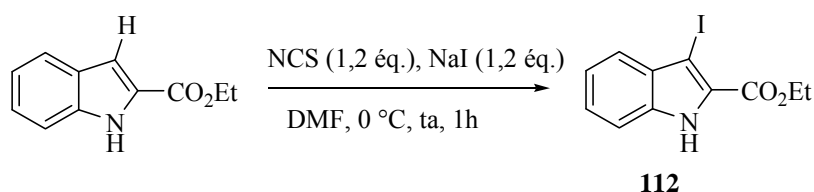
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 14,2 ; 21,2 ; 22,0 ; 27,1 ; 31,2 ; 33,9 ; 49,2 ; 111,0 ; 121,8 ; 127,2(2C) ; 127,3 ; 127,9 ; 128,5 ; 128,6 ; 129,0 (2C) ; 133,2 ; 137,1 ; 142,8 ; 143,8.

SM (m/z) : 355 (M^+ , 19) ; 299 (4) ; 234 (14) ; 91 (100) ; 65 (7).

III. Synthèse et réactivité de l'acide-3-iodo-1H-indole-2-carboxylique

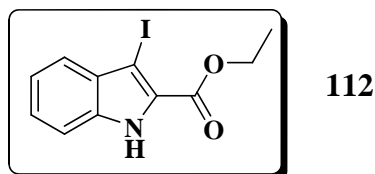
III. 1. Synthèse de dérivés indoliques

III. 1. 1. Synthèse du 3-iodo-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle¹⁶³



Dans un ballon tricol on mélange 1,2 équivalent de N-chlorosuccinimide (74 mmol, 16,74 g) dans 100 mL de DMF, puis on additionne (1,2 éq.) d'iodure de sodium (74 mmol, 11,15 g) par petites portions et le mélange est agité pendant trente minutes. On ajoute alors à 0 °C goutte à goutte l'indole-2-carboxylate d'éthyle (62 mmol, 11,72 g) dissous dans 40 mL de DMF et on abandonne à température ambiante pendant une heure le mélange réactionnel. Le milieu est hydrolysé successivement par une solution de thiosulfate à 10% (60 mL) et par de l'eau (40 mL), après trente minutes d'agitation on observe la précipitation du iodé. Le mélange est filtré sur Büchner, le solide est lavé à l'éther de pétrole puis séché sous vide. Nous obtenons le composé 15 avec un rendement quantitatif

Acide 3-iodo-(1H-benzyl)-indole-2-carboxylique



Rdt : 95 %

¹⁶³ Poriel, C.; Lachia, M.; Wilson, C.; Davies, J. R.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2978.

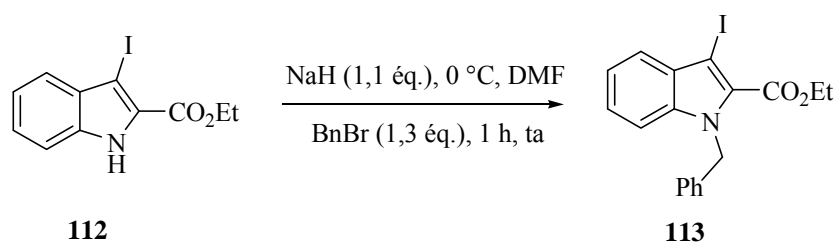
PF : 202-203 °C.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3200-2500 ; 3028 ; 1672 ; 1608 ; 1276 ; 742 ; 724.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 1,32 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz) ; 4,34 (q, 2H, *J* = 7,3 Hz) ; 7,08-7,13 (dd, 1H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,7 Hz) ; 7,21-7,29 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz) ; 9,42 (s, 1H).

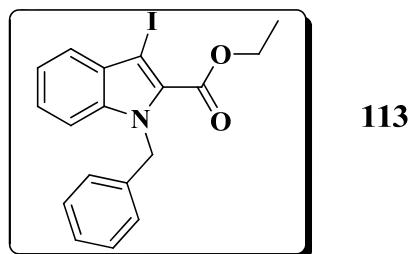
RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 14,3 ; 61,5 ; 66,0 ; 112,0 ; 121,6 ; 123,5 ; 126,6 ; 127,1 ; 131,4 ; 136,2 ; 161,1.

III. 1. 2. Synthèse du 1-benzyl-3-iodo-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle



Dans un ballon tricol préalablement séché à la flamme on place le composé **112** (62 mmole, 19,53 g) dans 80 mL de DMF distillé. On additionne à 0 °C (1,1 éq.) d'hydruure de sodium à 60% (68,2 mmol, 2,73 g). Après dégagement d'hydrogène on ajoute à 0 °C 1,3 éq. de bromure de benzyle (80,6 mmol, 9,59 mL) goutte à goutte et le mélange est agité pendant deux heures à température ambiante. Puis on hydrolyse avec 100 mL d'eau le mélange réactionnel. Après extraction à l'acétate d'éthyle (2 x 30 mL) puis séchage, les solvants sont évaporés pour donner avec un rendement quantitatif le composé **113**.

1-Benzyl-3-iodo-indole-2(1H)-carboxylate d'éthyle



Rdt : 96 %

PF : 139-139 °C

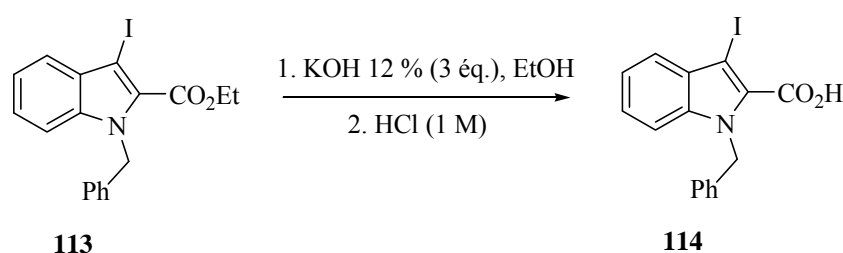
IR (KBr, cm^{-1}) : 3062 ; 2980 ; 1701 ; 1610.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz) ; 4,46 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz) ; 5,86 (s, 2H) ; 7,20-7,50 (m, 8H) ; 7,64 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 14,2 ; 48,6 ; 60,1 ; 66,3 ; 110,6 ; 121,2 ; 122,6 ; 125,4 (2C) ; 127,1 ; 128,5 (2C) ; 128,9 ; 130,1 ; 131,0 ; 138,5 ; 139,0 ; 161,7.

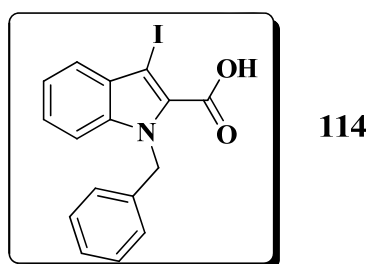
SM : 405 (M , 65) ; 360 (10) ; 269 (15) ; 248 (5) ; 232 (20) ; 205 (20) ; 20 (40) ; 91 (100).

II. 1. 3. Synthèse de l'acide 1-benzyl-3-iodo-indole-2(1H)-carboxylique



Dans un ballon monocol on place le composé **113** (62 mmol, 25,11 g) dans 80 mL d'éthanol et on ajoute 3 éq. de KOH à 12 % (186 mmol, 76,5 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit. Après évaporation de l'éthanol le mélange réactionnel est acidifié par une solution d'HCl 1M. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (2 x 30 mL) et lavée avec une solution de NaCl (20 mL). Le brut réactionnel est ensuite séché et évaporé pour donner avec un rendement quantitatif l'indole **114**.

Acide 1-benzyl-3-iodo-indole-2(1H)-carboxylique



Rdt : 96 %

PF : 202-203 °C.

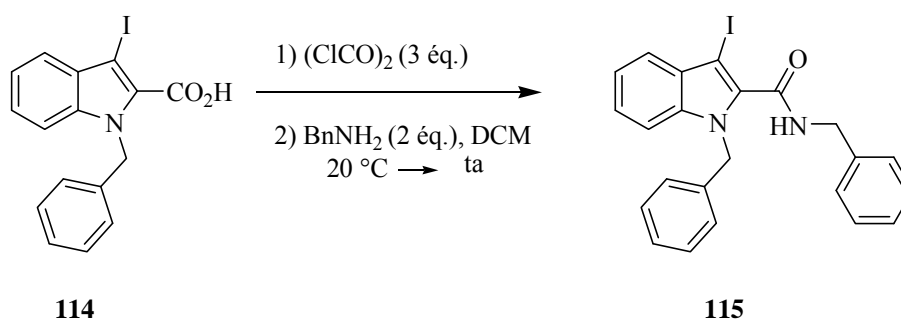
IR (KBr, cm^{-1}) : 3200-2500 ; 3028 ; 1672 ; 1608 ; 1276 ; 742 ; 724.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 5,99 (s, 2H) ; 7,12 (dd, 2H, $J = 1,2$ Hz) ; 7,20-7,34 (m, 5H) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,54-7,64 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 48,6; 67,3; 111,6; 121,8; 123,6; 126,4 (2C) ; 127,2; 128,6 (2C) ; 129,1; 130,5; 131,0; 138,5; 139,0; 161,7.

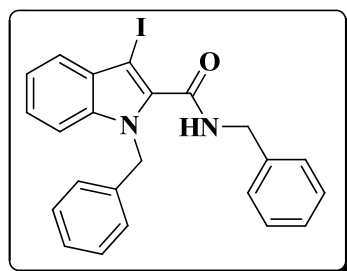
SM : 377 (M+. 29); 127 (10); 91 (100); 77 (5).

II. 1. 4. Synthèse du *N*,1-dibenzyl-3-iodo-indole-2(*1H*)-carboxamide



Dans un ballon tricol s\u00e9ch\u00e9 \u00e0 la flamme, muni d'un r\u00e9frig\u00e9rant, d'un bulleur et sous circulation d'argon, on place 5 g (13,2 mmol, 1 \u00e9q.) d'acide 1-benzyl-3-iodo-indole-2(*1H*)-carboxylique que l'on dissout avec 20 mL de dichlorom\u00e9thane. On refroidit le m\u00e9lange \u00e0 0 \u00b0C puis on additionne goutte \u00e0 goutte \u00e0 la seringue 3,4 mL (39,6 mmol, 3 \u00e9q.) de chlorure d'oxalyle. On laisse le m\u00e9lange revenir lentement \u00e0 temp\u00e9rature ambiante, puis on le chauffe au reflux pendant deux heures. Le chlorure d'oxalyle en exc\u00e8s est chass\u00e9 \u00e0 l'\u00e9vaporateur rotatif et le solide obtenu est dissout dans 15 mL de dichlorom\u00e9thane. Le m\u00e9lange est refroidit \u00e0 -40 \u00b0C. On additionne par la suite 1,87 ml (17,1 mmol, 1,3 \u00e9q.) de benzylamine. On laisse la solution revenir \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant deux heures puis on hydrolyse \u00e0 l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorom\u00e9thane et les phases organiques sont r\u00e9unies puis lav\u00e9es deux fois avec une solution satur\u00e9e d'hydrog\u00e9nocarbonate de sodium et une fois \u00e0 l'eau. La phase organique est s\u00e9ch\u00e9e sur sulfate de magn\u00e9sium, filtr\u00e9e et \u00e9vapor\u00e9e. Le produit est ensuite purifi\u00e9 par chromatographie sur gel de silice.

N,1-dibenzyl-3-iodo-indole-2(1H)-carboxamide



115

Rdt : 80 %

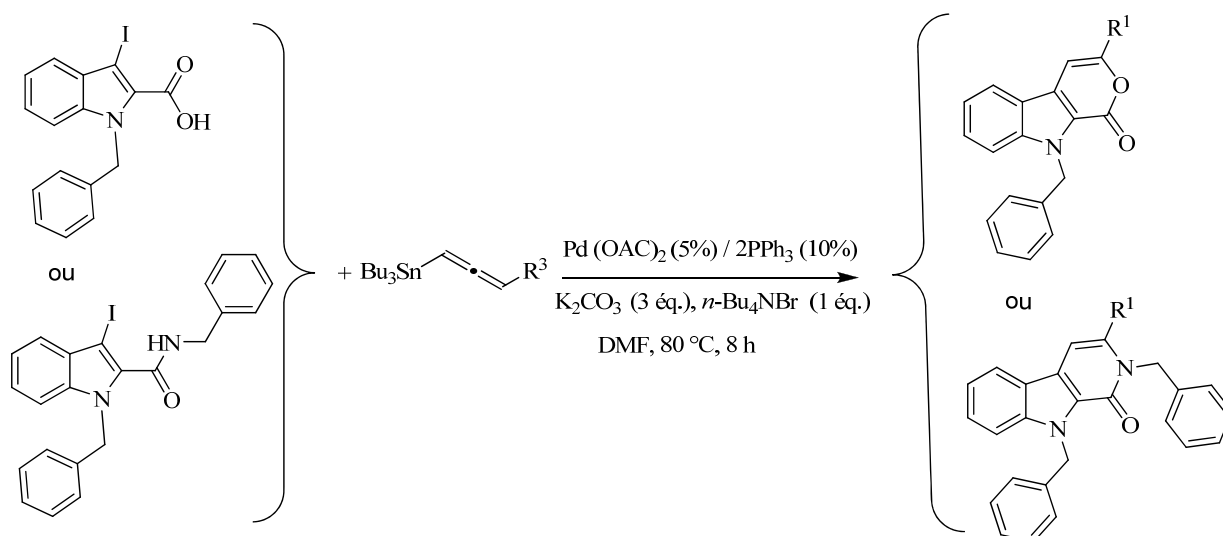
PF : 180-182 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 4,68 (2H, d, *J* = 6,2 Hz) ; 5,78 (1H, s) ; 6,67 (1H, t, *J* = 6,2 Hz) ; 7,06-7,10 (2H, m) ; 7,27-7,38 (11H, m) ; 7,53 (1H, d, *J* = 7,8 Hz).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 43,8 ; 48,2 ; 60,5 ; 110,8 ; 121,6 ; 123,0 ; 125,2 ; 126,6 (2C) ; 127,1 ; 127,4 ; 127,9 (2C) ; 128,3 (2C) ; 128,9 (2C) ; 129,4 ; 133,3 ; 137,5 ; 138,0 ; 139,0 ; 161,2.

II. 2. Cyclisation des dérivés de l'indole

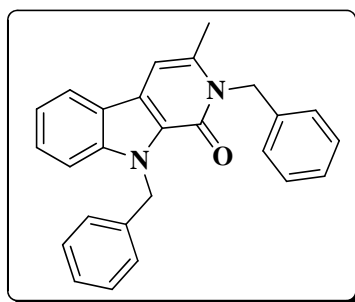
II. 2. 1. Mode opératoire general



Dans un tube de Schlenk, séché à la flamme, sous circulation d'argon, on place 10 mL de DMF, 1g des dérivés de l'indole. On ajoute 1,07 g (7,2 mmol, 3 éq.) de carbonate de potassium, 0,83 g (2,6 mmol, 1 éq.) de bromure de tétrabutyl ammonium, 10 % de

triphénylphosphine et 5 % d'acétate de palladium. Le mélange est agité pendant 10 minutes à température ambiante puis 5,3 mmol (2 éq.) d'allène tributylétain sont ajoutés. L'agitation est maintenue pendant 8 heures au reflux de l'acétonitrile. Le mélange est hydrolysé à l'eau. Après traitements usuels, le mélange est purifié sur gel de silice, éluant éther de pétrole/éther diéthylique = 20/80.

2,9-dibenzyl-3-méthyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-one



116

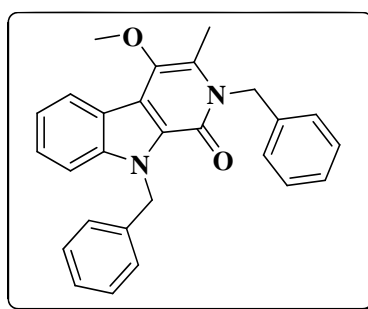
Rdt : 77 %

PF : 119-121 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,43 (3H, s) ; 5,51 (2H, s) ; 6,13 (2H, s) ; 6,83 (1H, s) ; 7,11-7,3 (11H, m) ; 7,44 (2H, d, *J* = 6 Hz) ; 7,95 (1H, d, *J* = 7,8 Hz).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) : 20,5 ; 46,3 ; 47,3 ; 100,2 ; 100,5 ; 119,5 ; 120,7 ; 121,1 ; 124,5 ; 125,1 ; 125,7 (2C) ; 126,4 (2C) ; 126,6 (2C) ; 128,0 (2C) ; 128,3 (2C) ; 129,1 ; 135,8 ; 136,9 ; 138,2 ; 140,3 ; 156,7.

2,9-dibenzyl-4-méthoxy-3-méthyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-one



117

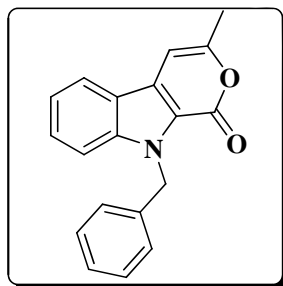
Rdt : 65 %

PF : 133-135 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 2,4 (3H, s) ; 3,92 (3H, s) ; 5,56(2H, s) ; 6,24 (2H, s) ; 7,17(2H, d, *J* = 6 Hz) ; 7,20- 7,36 (10Har, m) ; 7,45 (2H, d, *J* = 6 Hz) ; 8,20 (1H, d, *J* = 7,9 Hz)

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 12,0 ; 46,7 ; 47,3 ; 60,8 ; 110,4 ; 119,7 ; 120,1 ; 122,9 ; 124,5 ; 125,1 ; 125,7 (2C) ; 126,5 (2C) ; 126,6 (2C) ; 128,0 (2C) ; 128,3 (2C) ; 129,1 ; 135,1 ; 136,8 ; 138,0 ; 138,2 ; 140,4 ; 156,6.

9-Benzyl-3-méthylpyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one



118

Rdt : 77 %

PF : 114-116 °C.

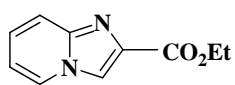
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,51 (3H, s) ; 5,96 (2H, s) ; 6,74 (1H, s) ; 7,21-7,35 (6Har, m) ; 7,44-7,54 (2H, m) ; 7,88 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) : 19,2 ; 47,5 ; 98,3 ; 110,9 ; 119,5 ; 120,4 ; 120,7 ; 121,2 ; 126,0 ; 126,6 (2C) ; 127,0 ; 127,5 ; 128,2 (2C) ; 137,1 ; 140,4 ; 153,0 ; 157,1

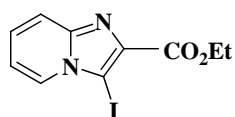
SM (m/z) : 289(M, 81) ; 197(35) ; 115(15) ; 91(100) ; 65(10) ; 43(6).

ANNEXES

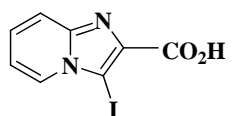
Produits



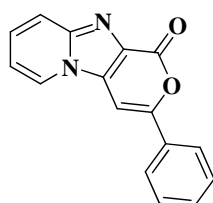
1



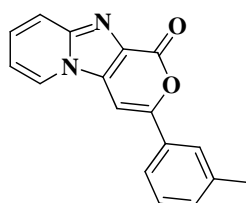
2



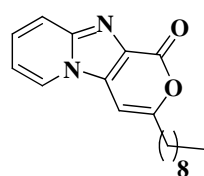
3



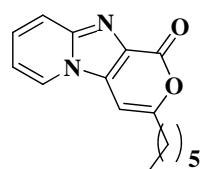
4



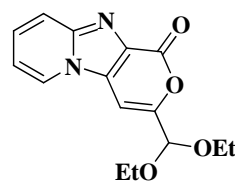
5



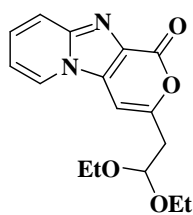
6



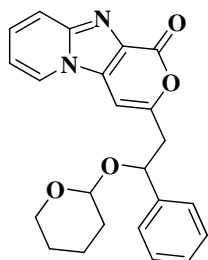
7



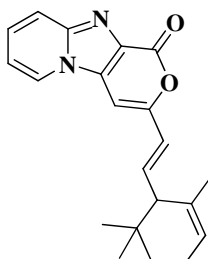
8



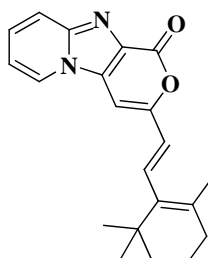
9



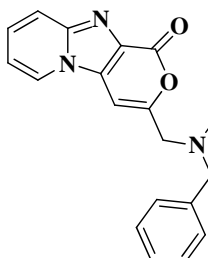
10



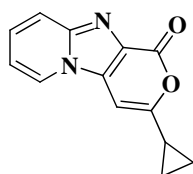
11



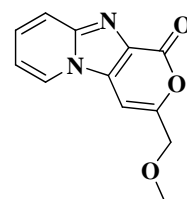
12



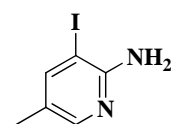
13



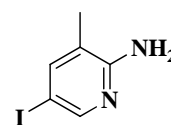
14



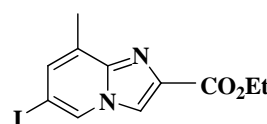
15



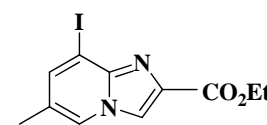
16a



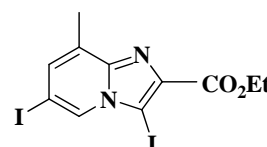
16b



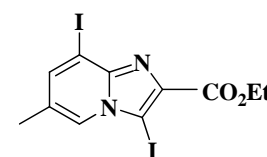
17a



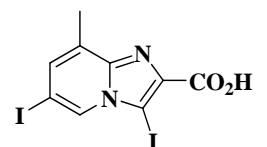
17b



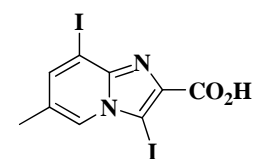
18a



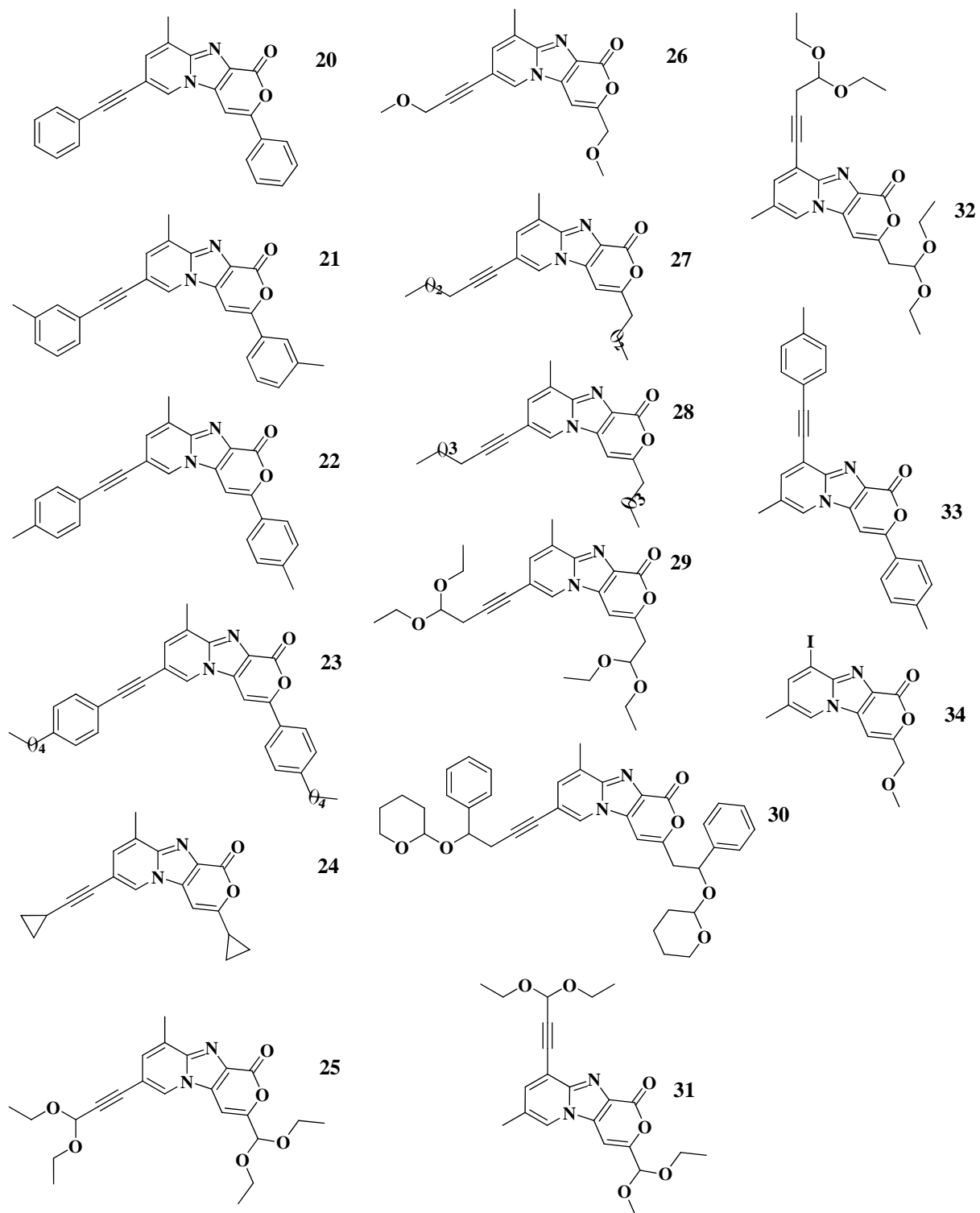
18b

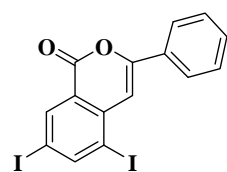


19a

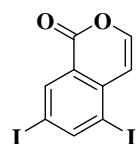


19b

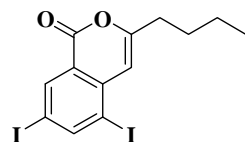




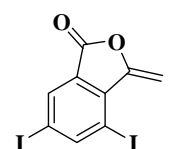
35



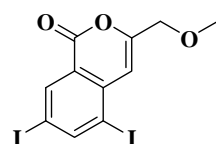
36



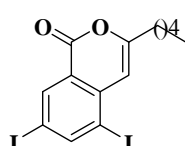
37



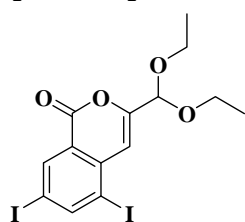
38



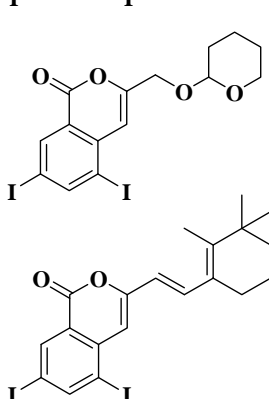
39



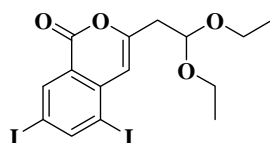
40



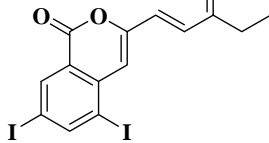
41



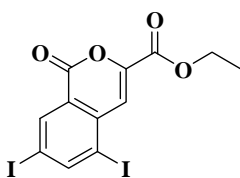
42



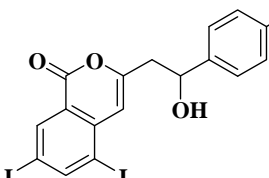
43



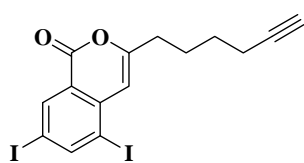
44



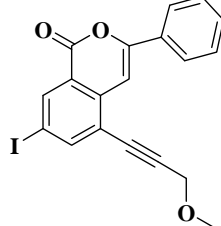
45



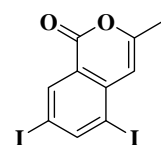
46



47



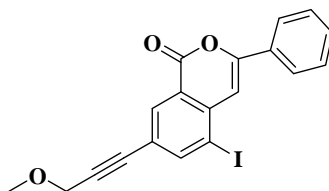
48



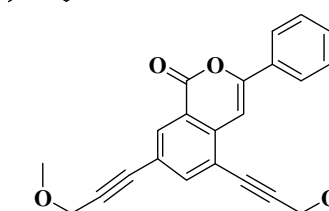
49



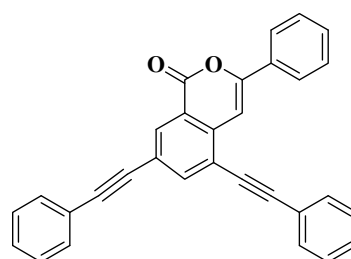
50



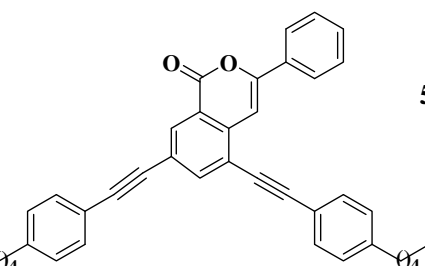
51



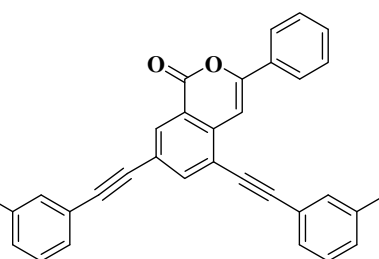
52



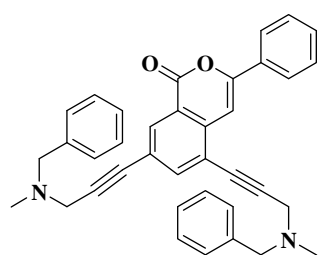
53



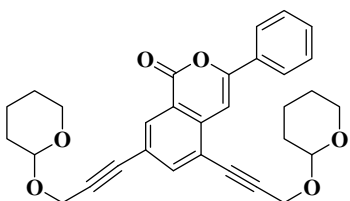
54



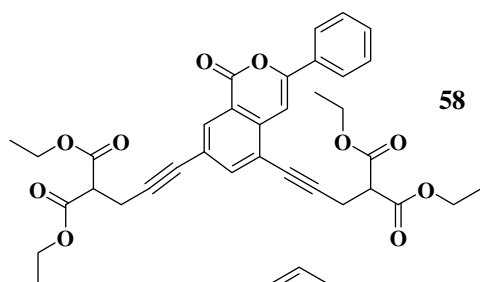
55



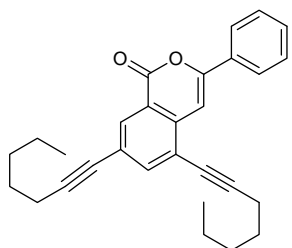
56



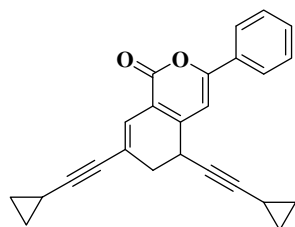
57



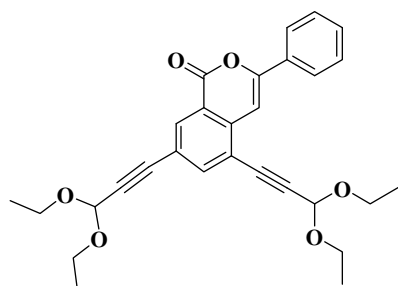
58



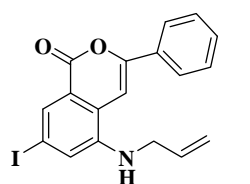
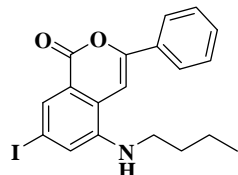
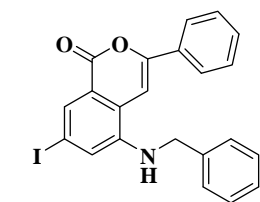
59



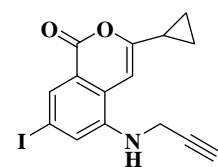
60



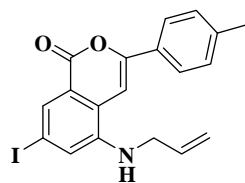
61



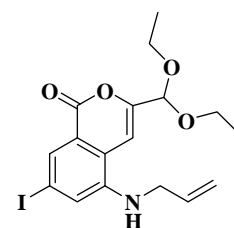
62



69



70



71

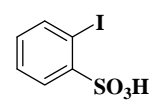
64

65

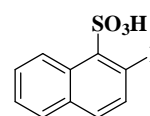
66

67

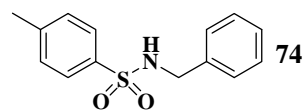
68



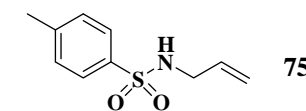
72



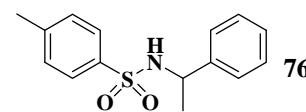
73



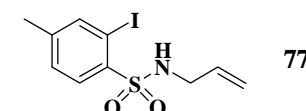
74



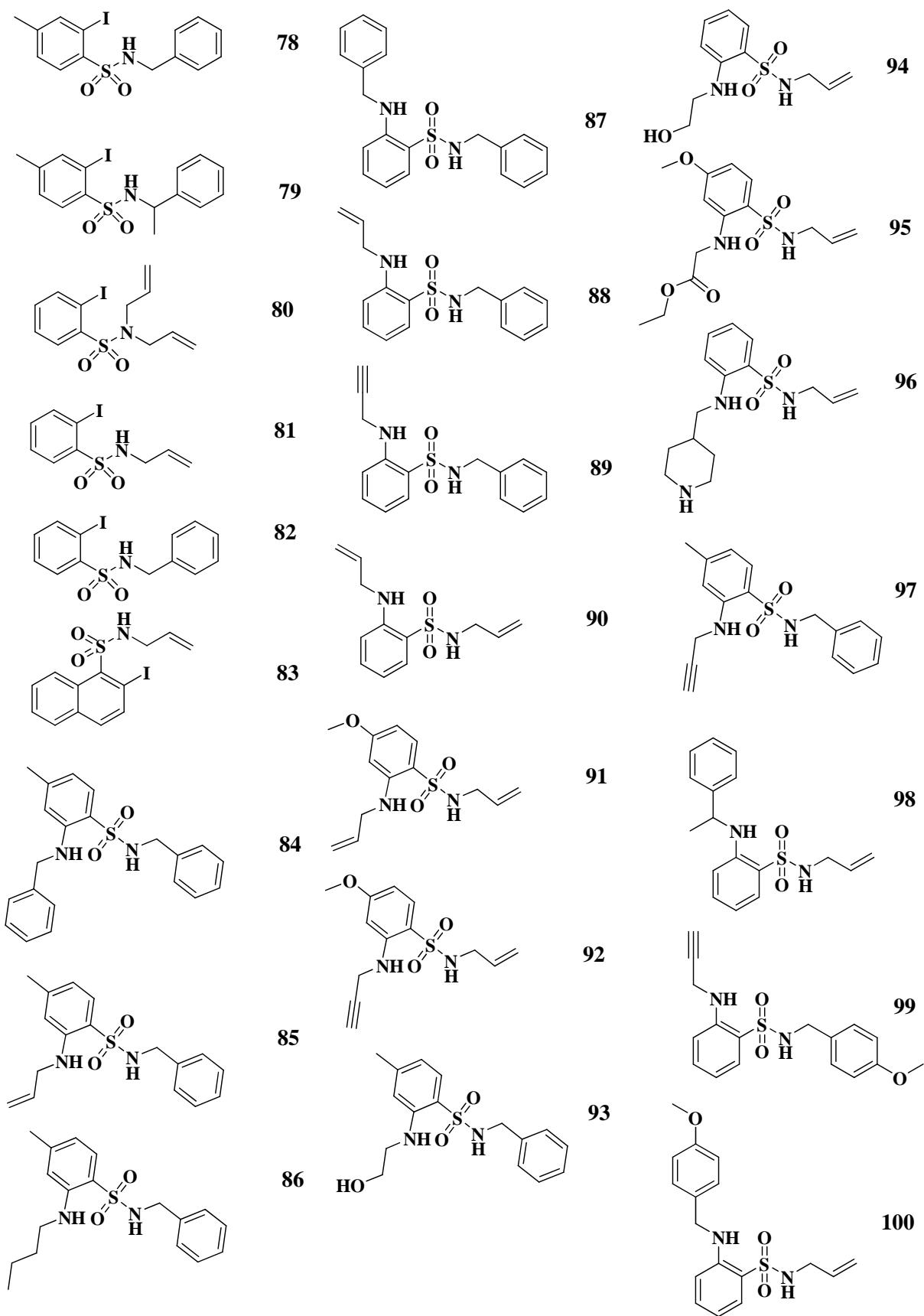
75

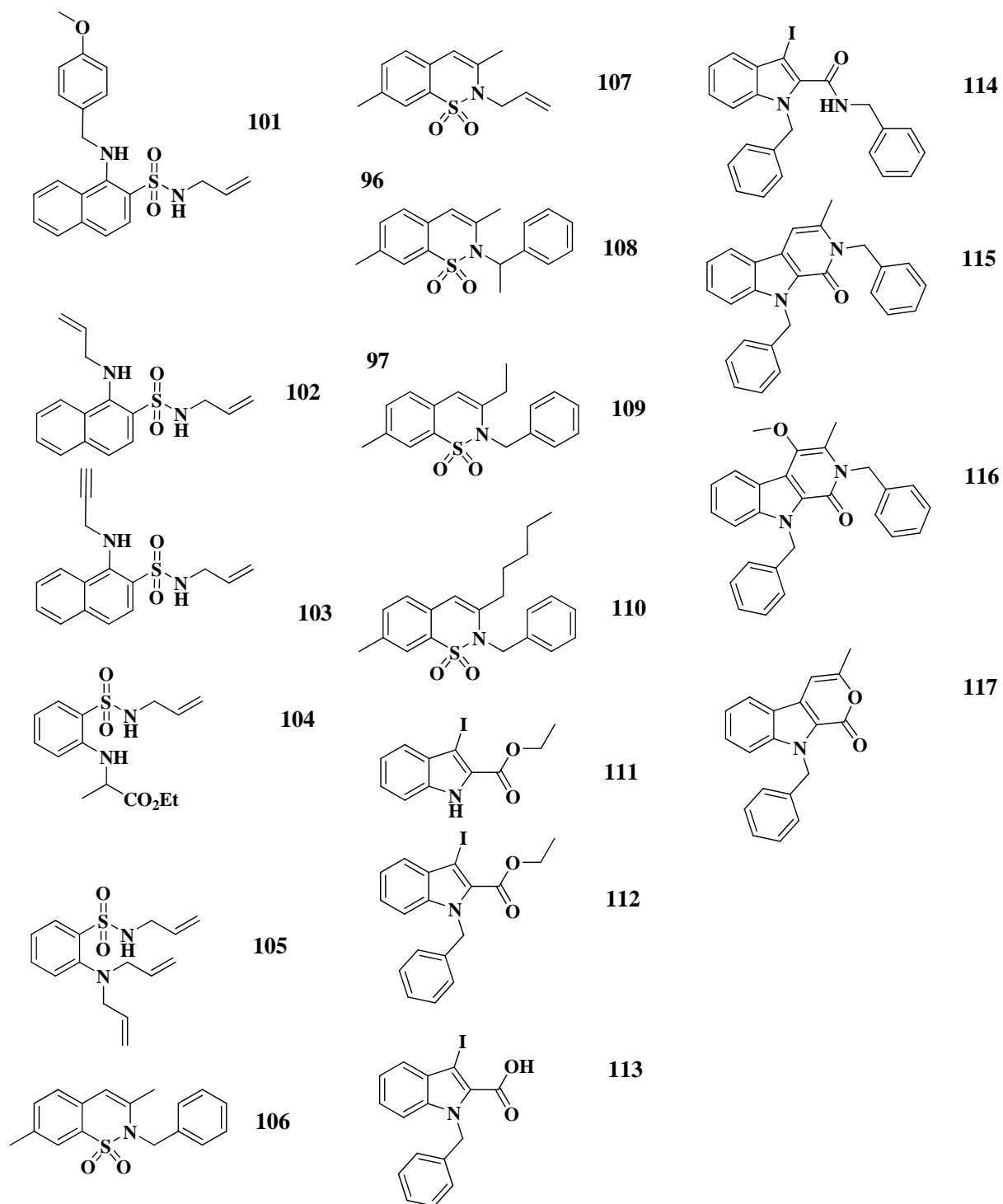


76

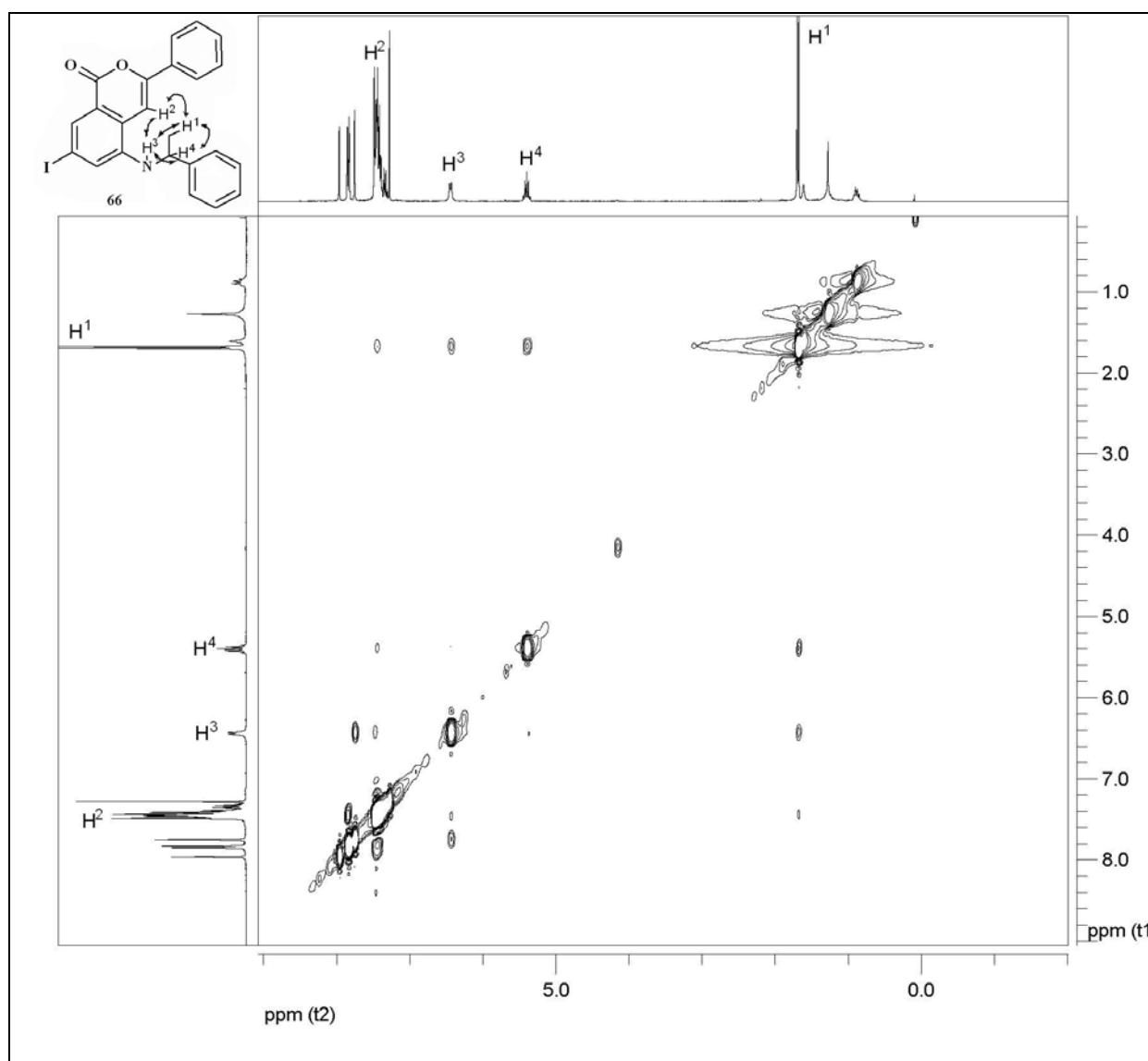


77





RMN NOESY de composé (66)



Date:
21 May 2011

Document's Title:
2rr

Spectrum Title:
ZB 01 - NOESY

Frequency (MHz):
(f2) 300.130 (f1) 300.130

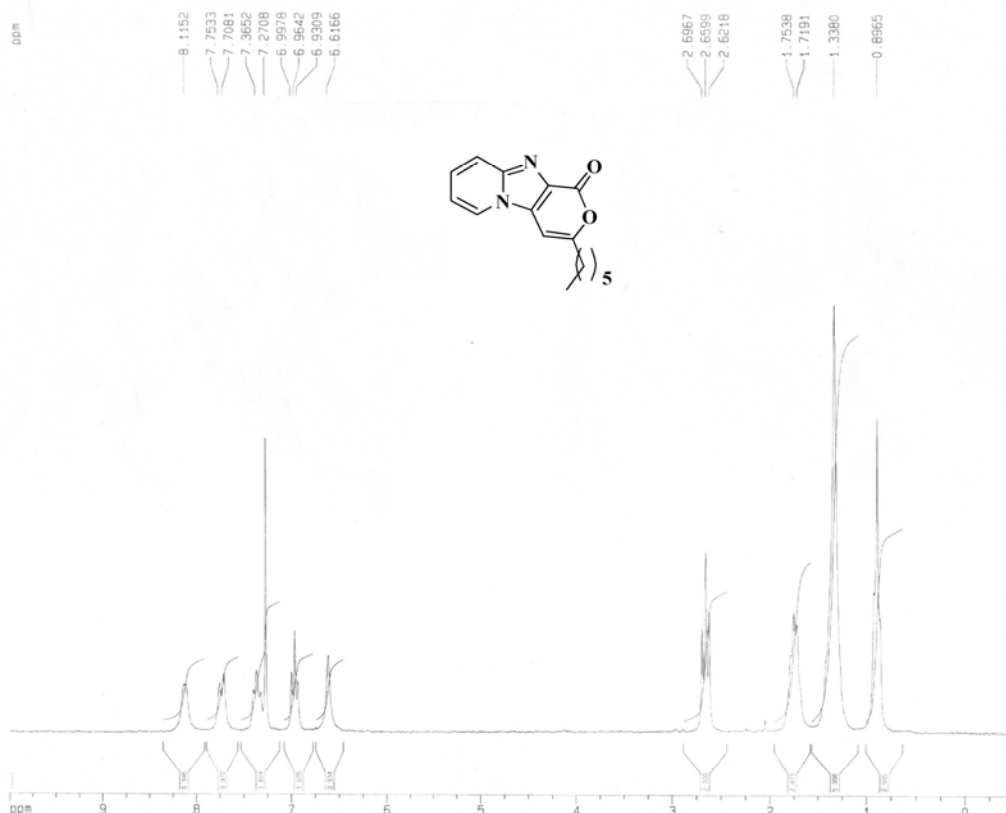
Original Points Count:
(f2) 1024 (f1) 1024

Actual Points Count:
(f2) 1024 (f1) 1024

Acquisition Time (s):
(f2) 0.1704 (f1) 0.1704

Spectral Width (ppm):
(f2) 20.023 (f1) 20.023

Pulse Program:
Unknown

O=C1OC(=O)c2c1cnc3ccccc23

```
Current Data Parameters
NAME          JB-41-pur
EXPNO         1
PROCNO        1
```

```

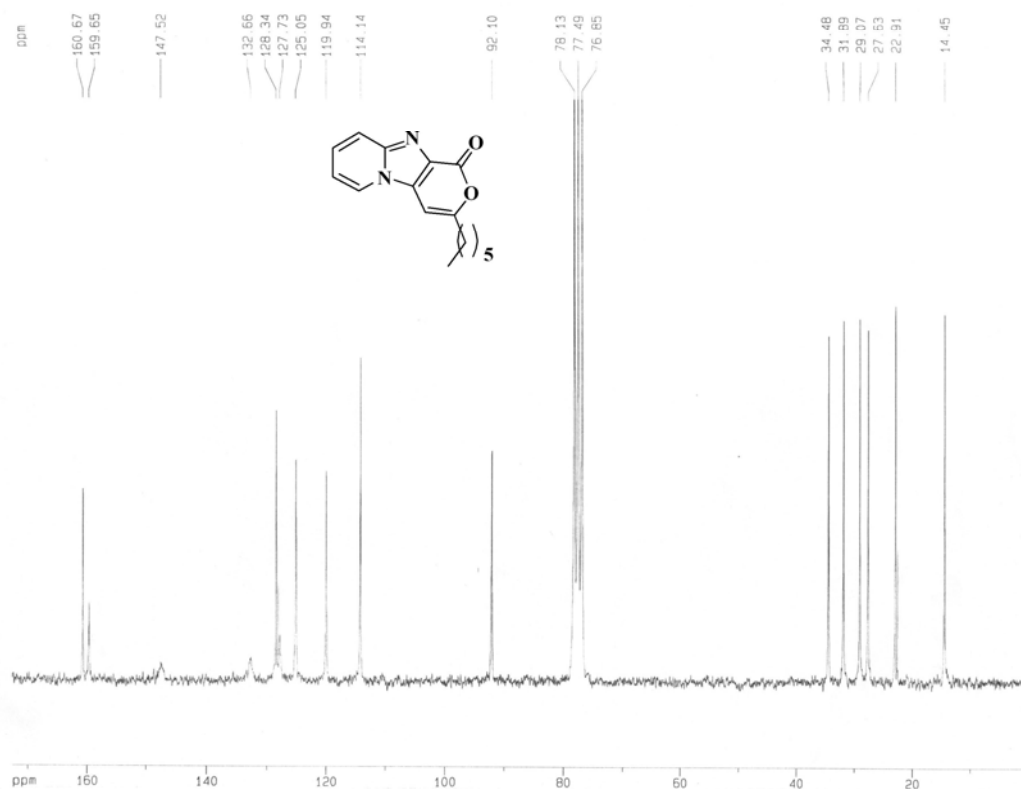
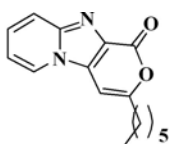
F2 - Acquisition Parameters
Date_      20080514
Time       15:13
INSTRUM    spect
PROBHD     5 mm DUK1 13
PULPROG    zg30
TD         32768
SOLVENT     CDCl3
NS         8
DS         0
Sweep      2997.602 Hz
FIDRES     0.091480 Hz
AQ         0.4657526 sec
RG         812.7
Dw         166.800 use
DE         4.50 use
TE         300.0 K
D1         1.00000000 sec

```

```
***** CHANNEL F1 ***
NUC1          IM
P1             10.00 USE
PL1            -6.00 dB
SFO1          200.1314008 MHz
```

F2 - Processing parameters	
S1	37.768
Sf	200.1300262 MHz
WDM	DM
SGB	0
L/R	1.00 Hz
DR	0
PC	1.40

1D NMR plot parameters	
CK	23.00 cm
FID	10.000 pps
F1	2001.30 Hz
F2P	-0.320 pps
F2	-104.05 Hz
DMCk	0.45739 pps
WZCM	91.53686 Hz



```
Current Data Parameters
NAME      bz-42-pur-c13
EXPNO     1
PROCNO    1
```

```

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20080519
Time: 10:50
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm Dual 13
PULPROG: zgpg30
TD: 32768
SOLVENT: CDCl3
NS: 9001
DS: 4
SWH: 12562.814 Hz
FIDRES: 0.393387 Hz
AQ: 1.3047164 sec
RG: 3048
DW: 39.800 usec
DE: 8.00 usec
TE: 300.0 K
D1: 3.00000000 sec
D11: 0.03000000 sec
D12: 0.00000000 sec

```

```

***** CHANNEL f1 *****
NUC1          13C
P1             5.80 usec
PL1           -6.00 dB
SFQ1          50.3282440 MHz

```

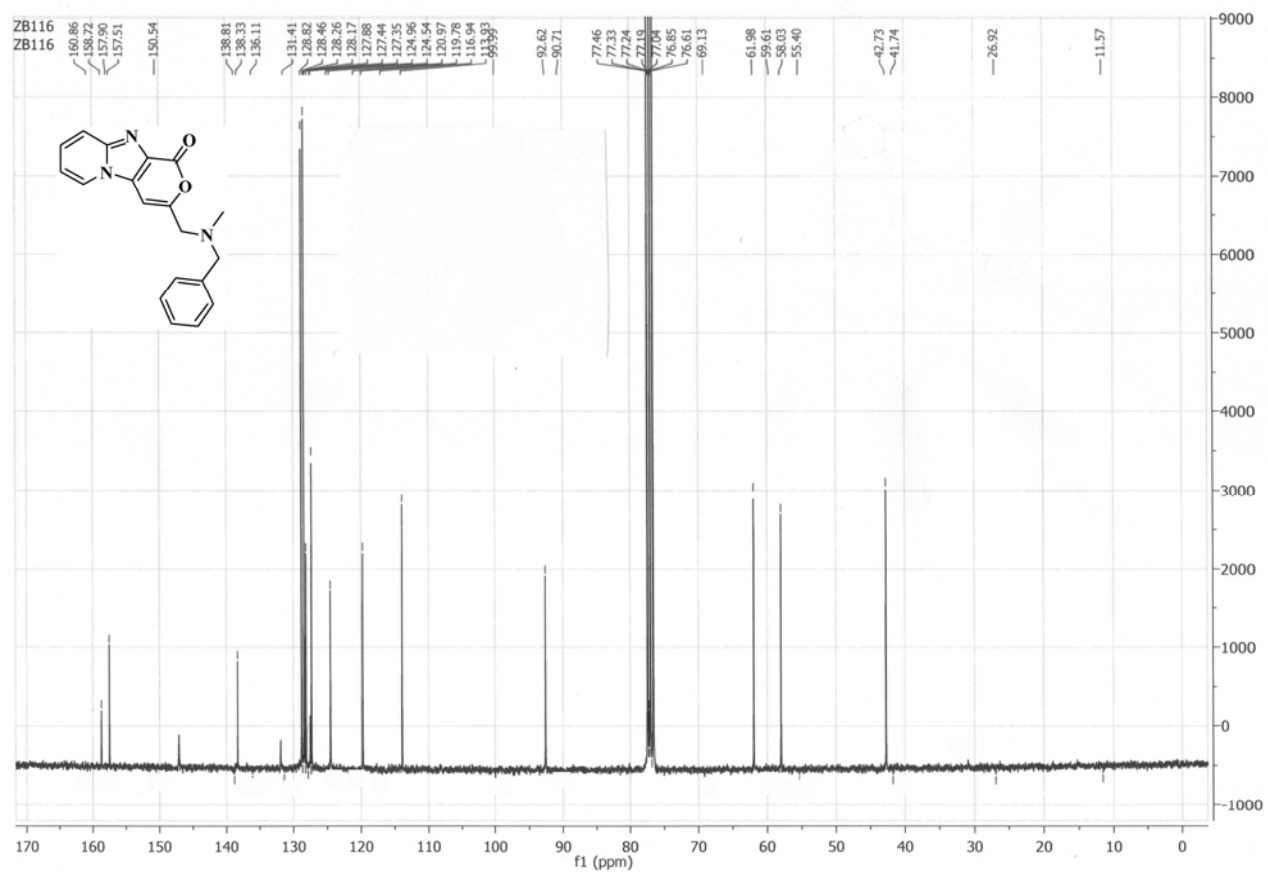
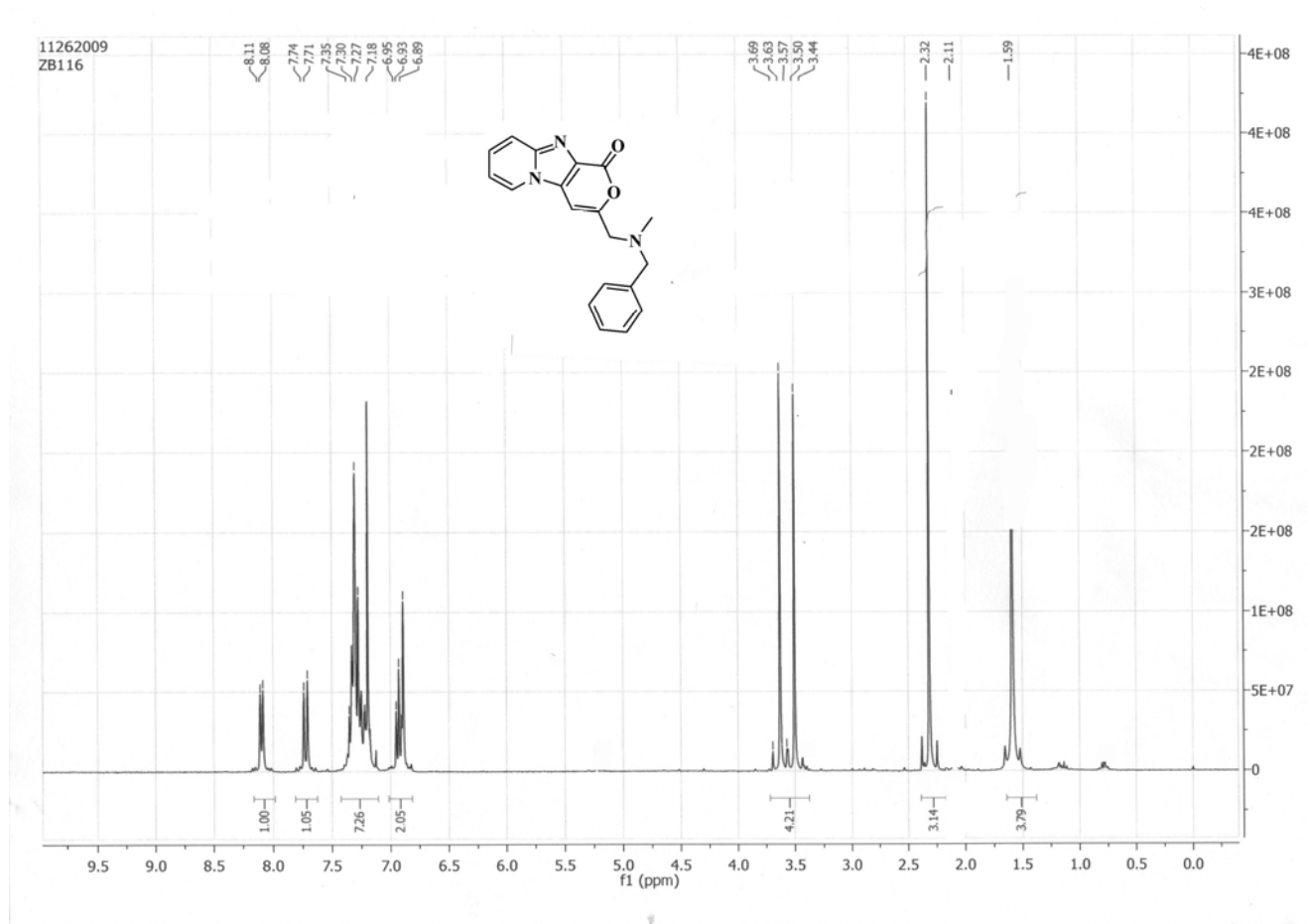
```
***** CHANNEL F2 *****
COPRAG2      wait:16
NUC2         5H
POPR2        105.00 usec
PL2          -6.00 dB
PL12         18.00 dB
PL13         18.00 dB
SF02         200 1306005 Hz
```

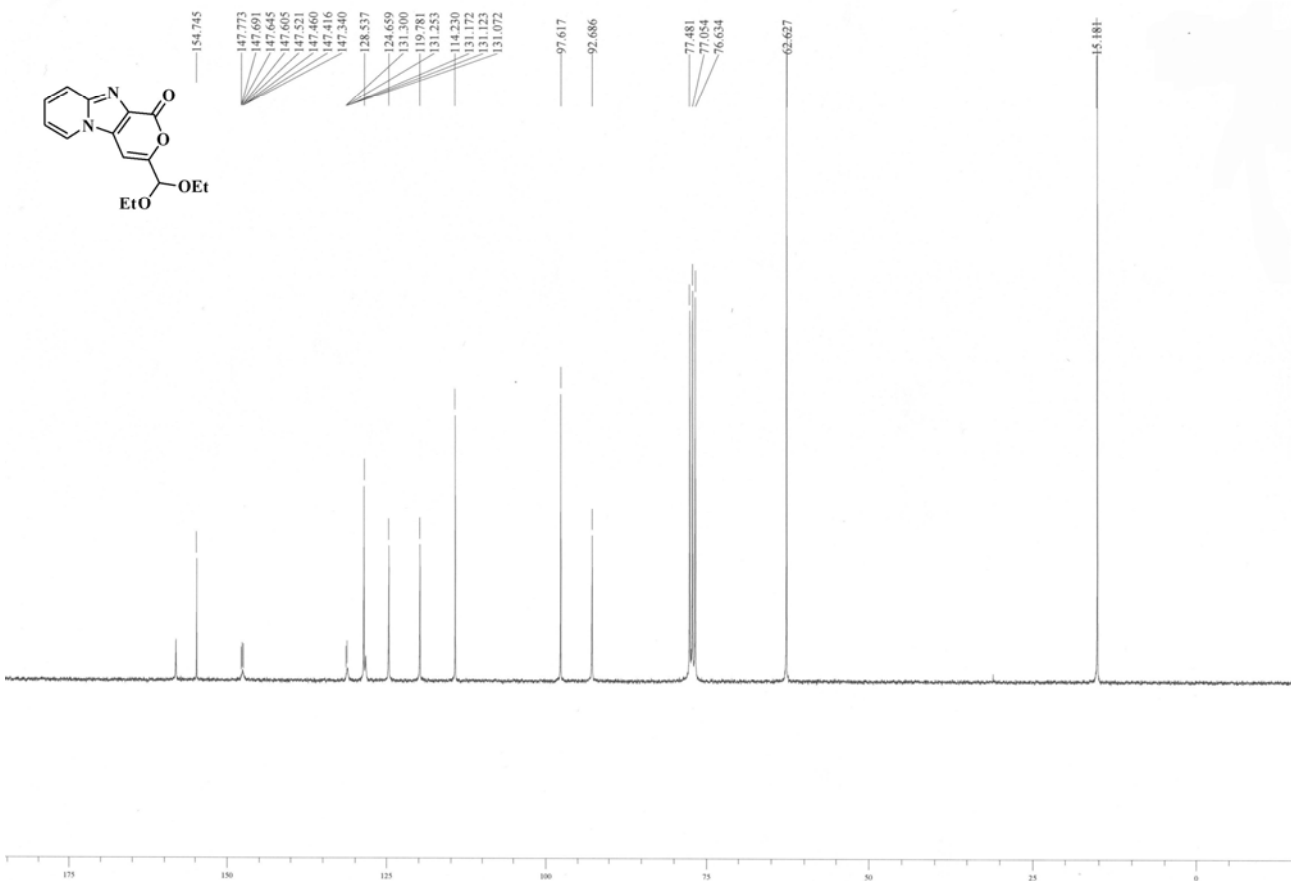
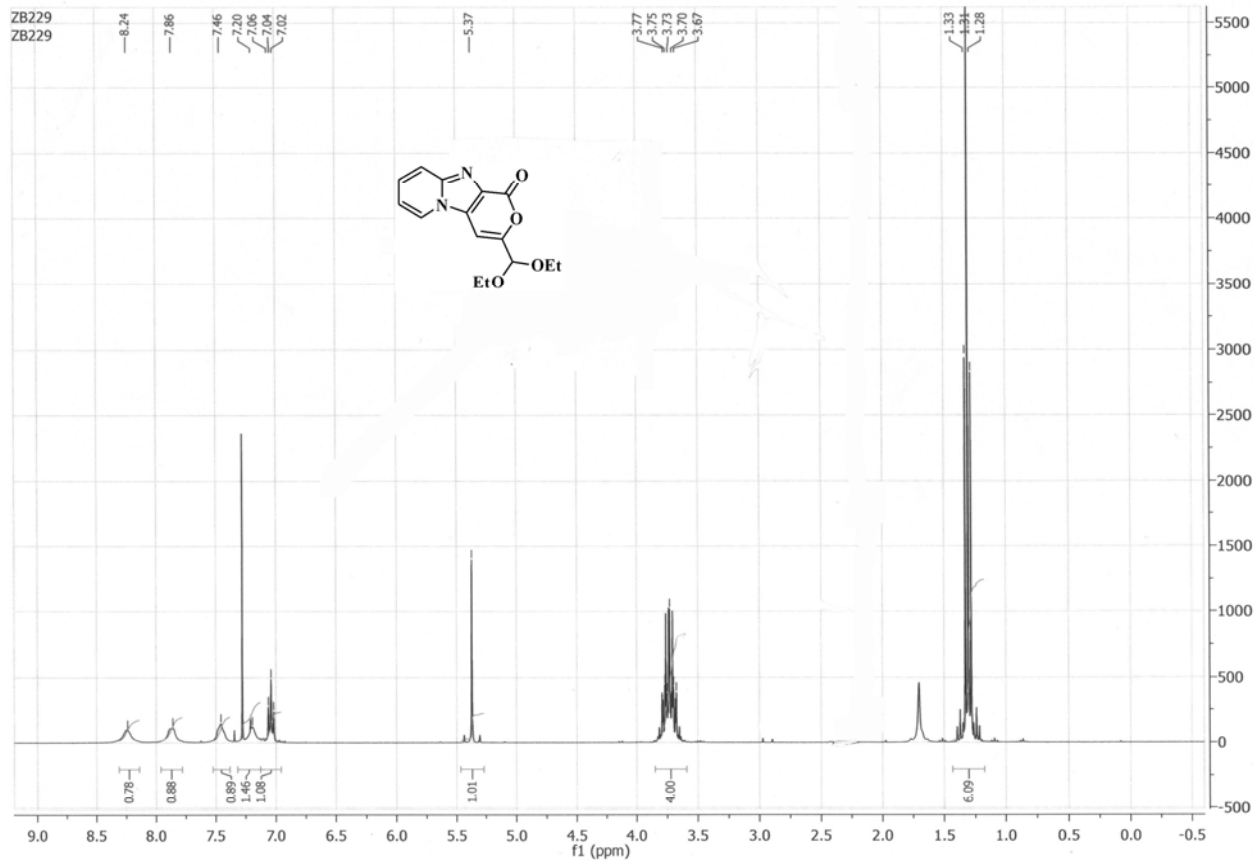
F2 - Processing parameters	
S1	32768
SF	50.3227090 MHz
WDM	EM
SOS	0
LR	3.00 Hz
GR	0
PC	1.40

```

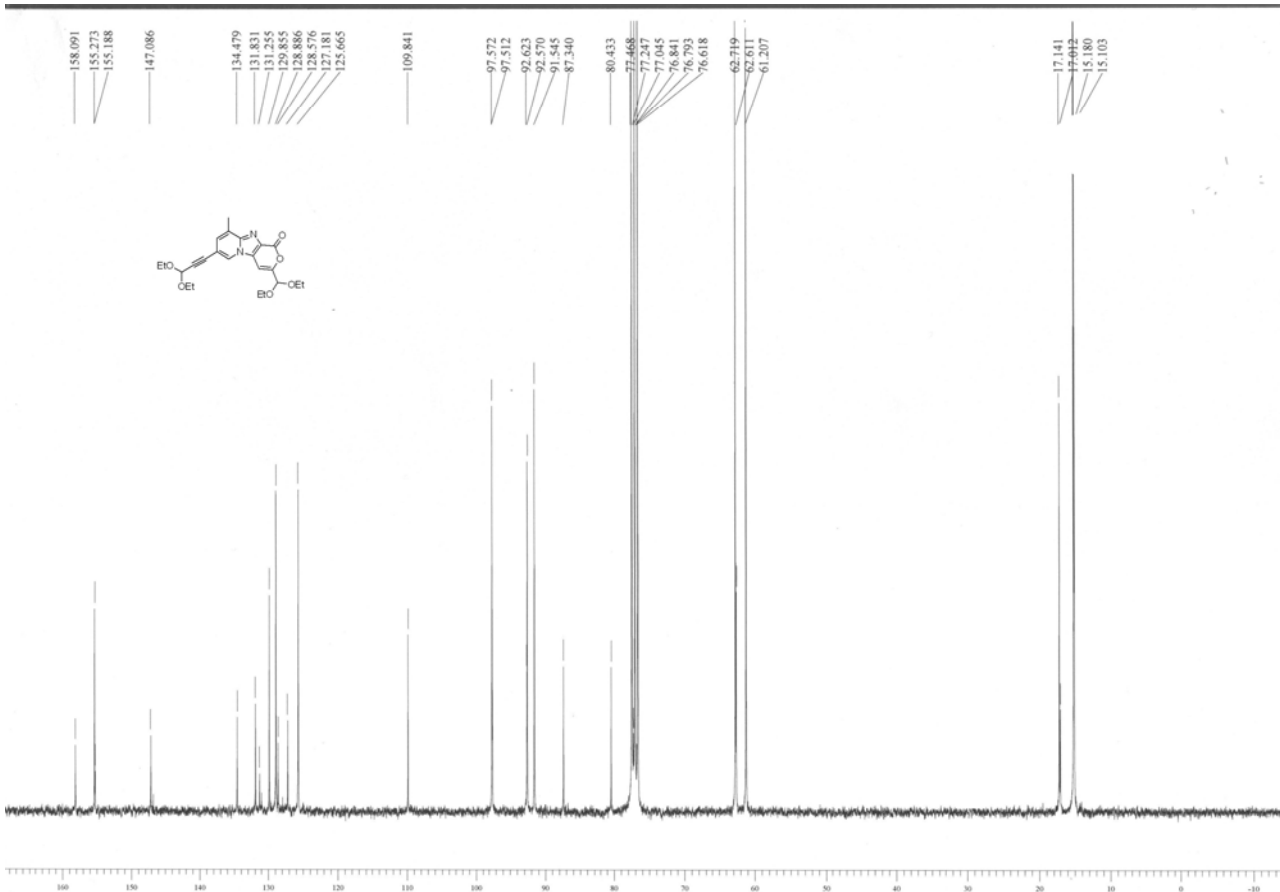
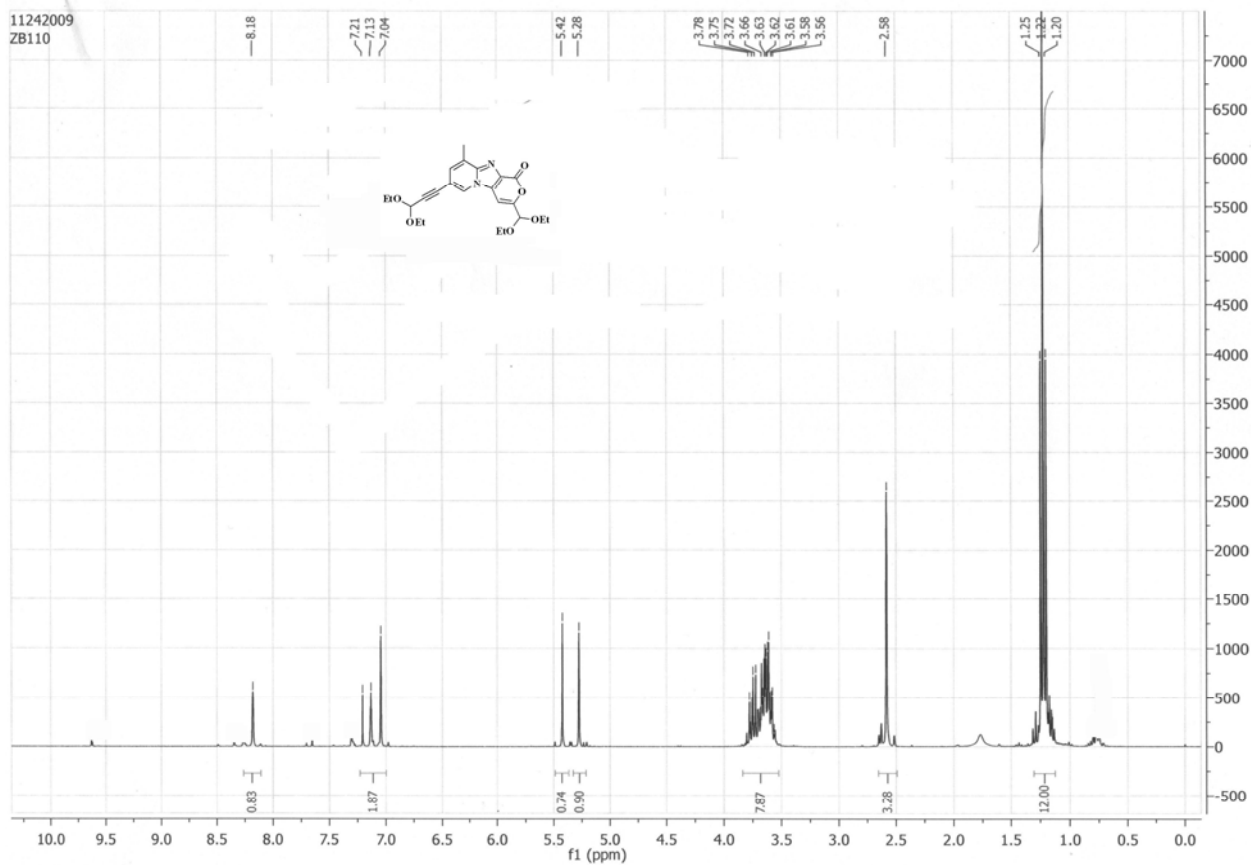
1D NMR plot parameters
CX          23.00 cm
F1P         172.402 ppm
F1          8675.71 Hz
F2P         0.000 ppm
F2          0.00 Hz
NUC1        7.49572 ppm/cm
-HZCW       377.20483 Hz/cm

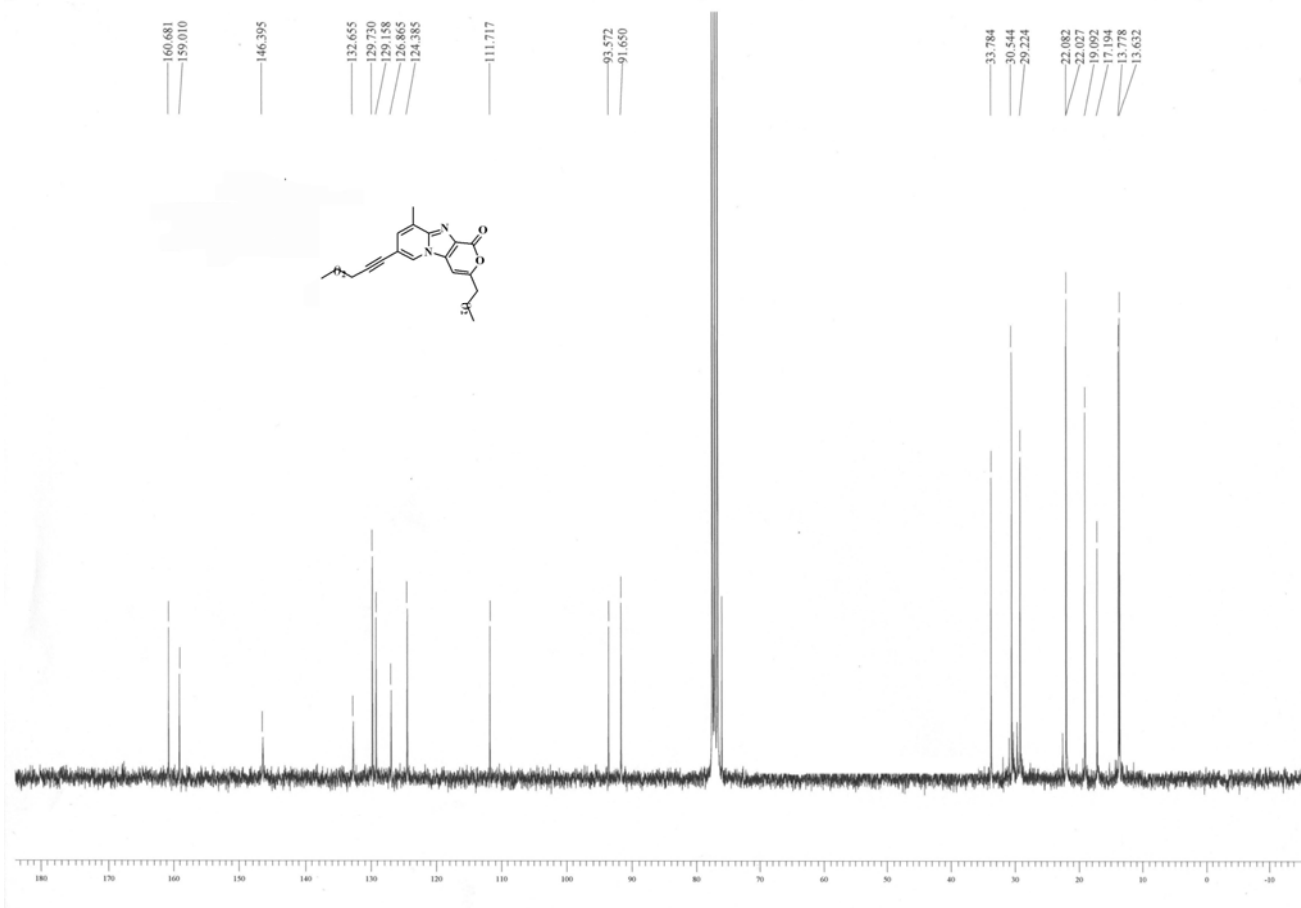
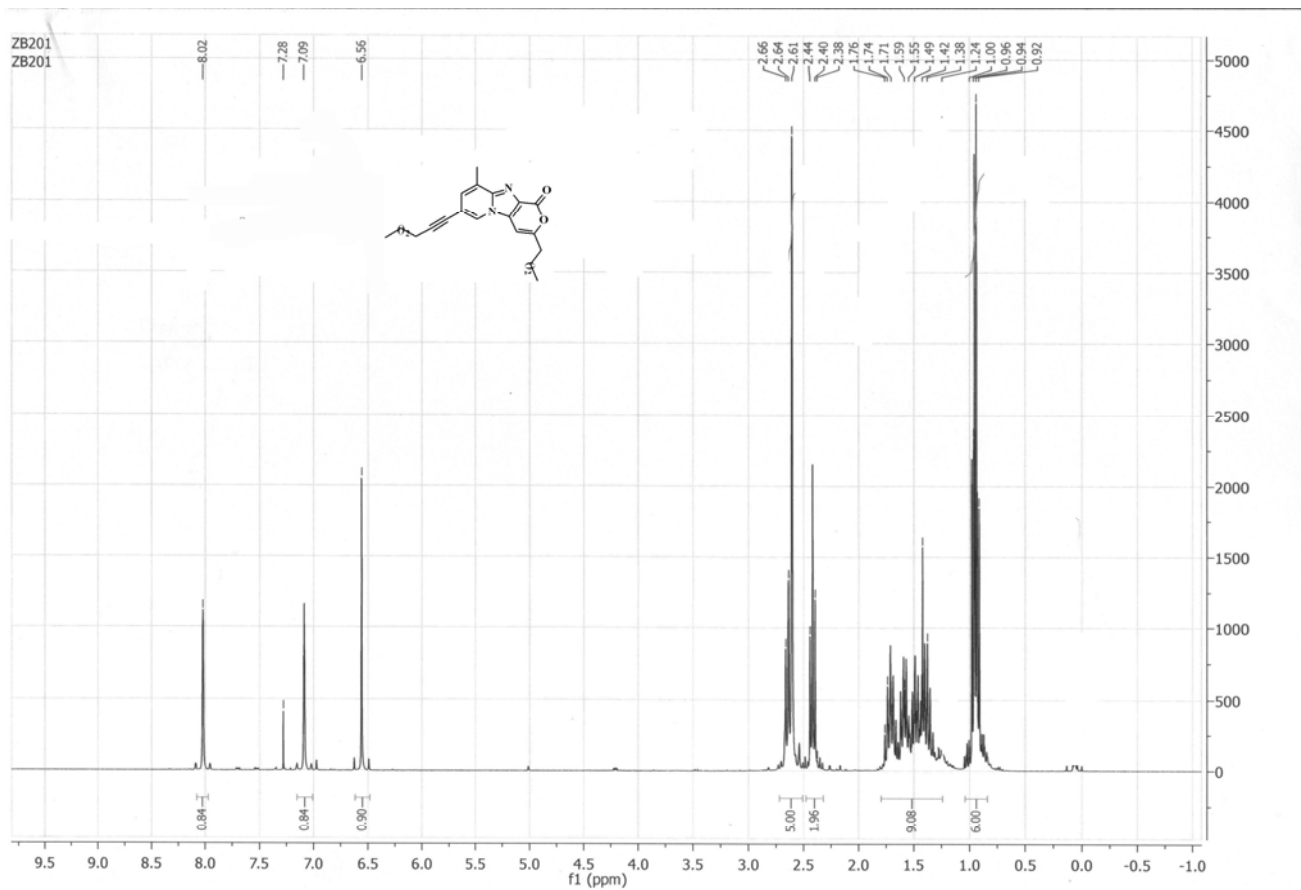
```

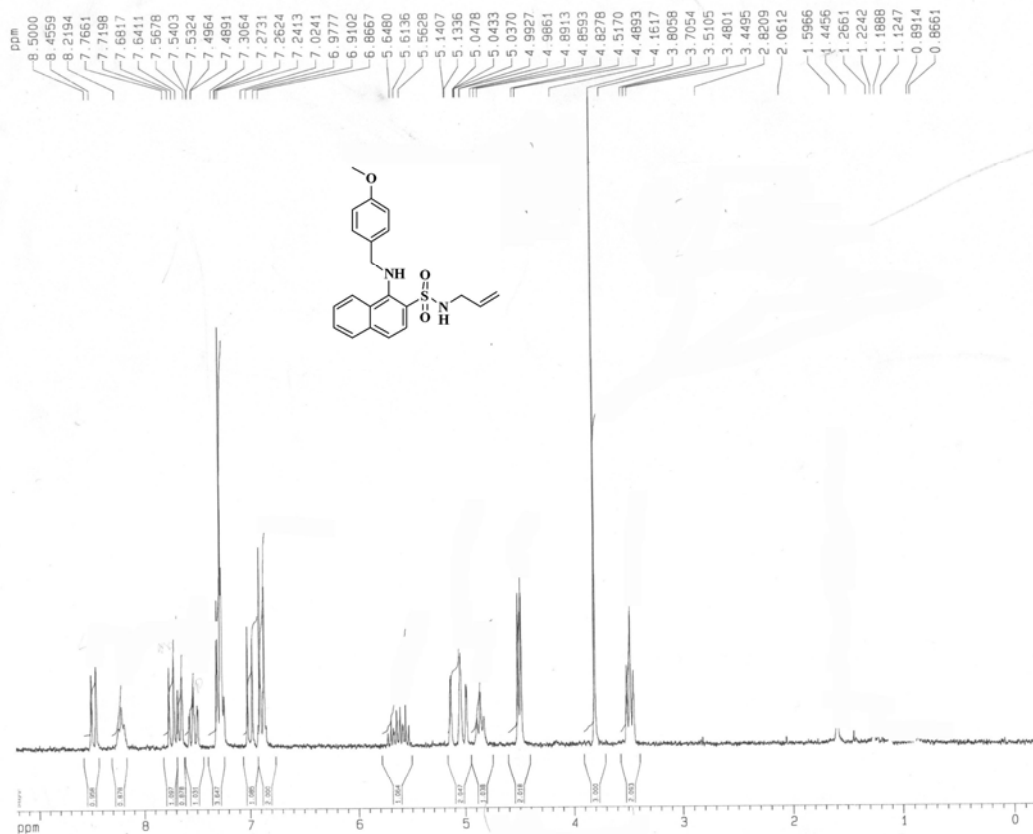




11242009
ZB110







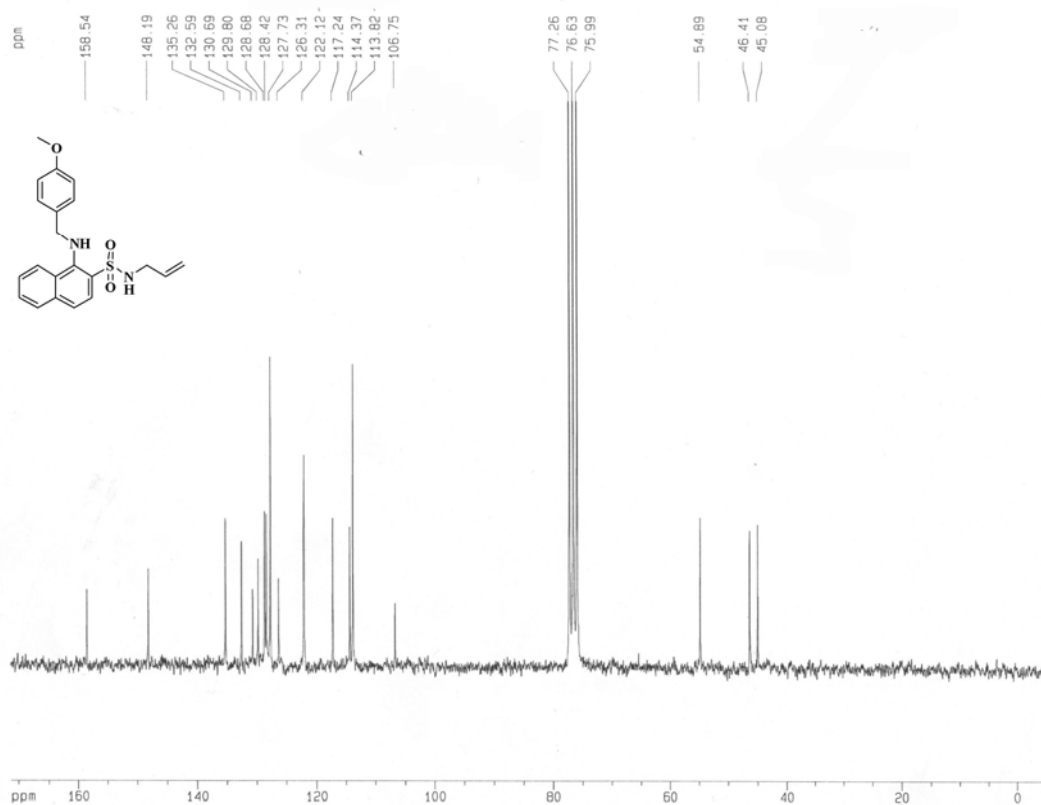
Current Data Parameters
 NAME 20-127-c13
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20090317
 Time 18.35
 INSTRUM spect
 PROBRG 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 2997.602 Hz
 FIDRES 0.291480 Hz
 AQ 5.4607098 sec
 RG 23170.5
 DW 186.800 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 200.1314000 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 200.1300050 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 23.00 cm
 FSP 9.221 dpp
 F1 1845.36 Hz
 F2P -0.236 dpp
 F2 -47.18 Hz
 PPM0H 0.41115 dpp
 HZCM 82.26372 Hz



Current Data Parameters
 NAME 20-127-c13
 EXPNO 1
 PROCNO 1

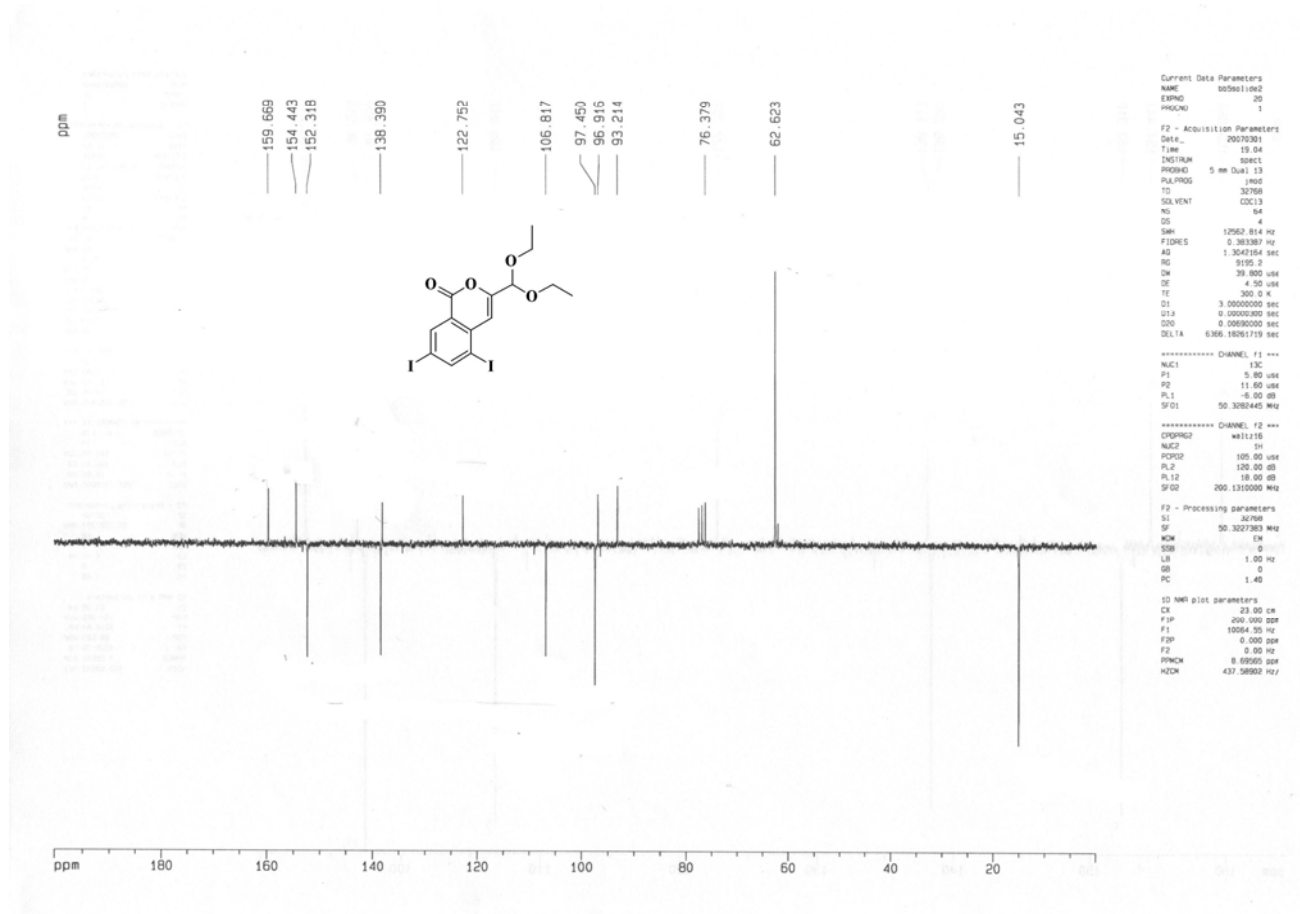
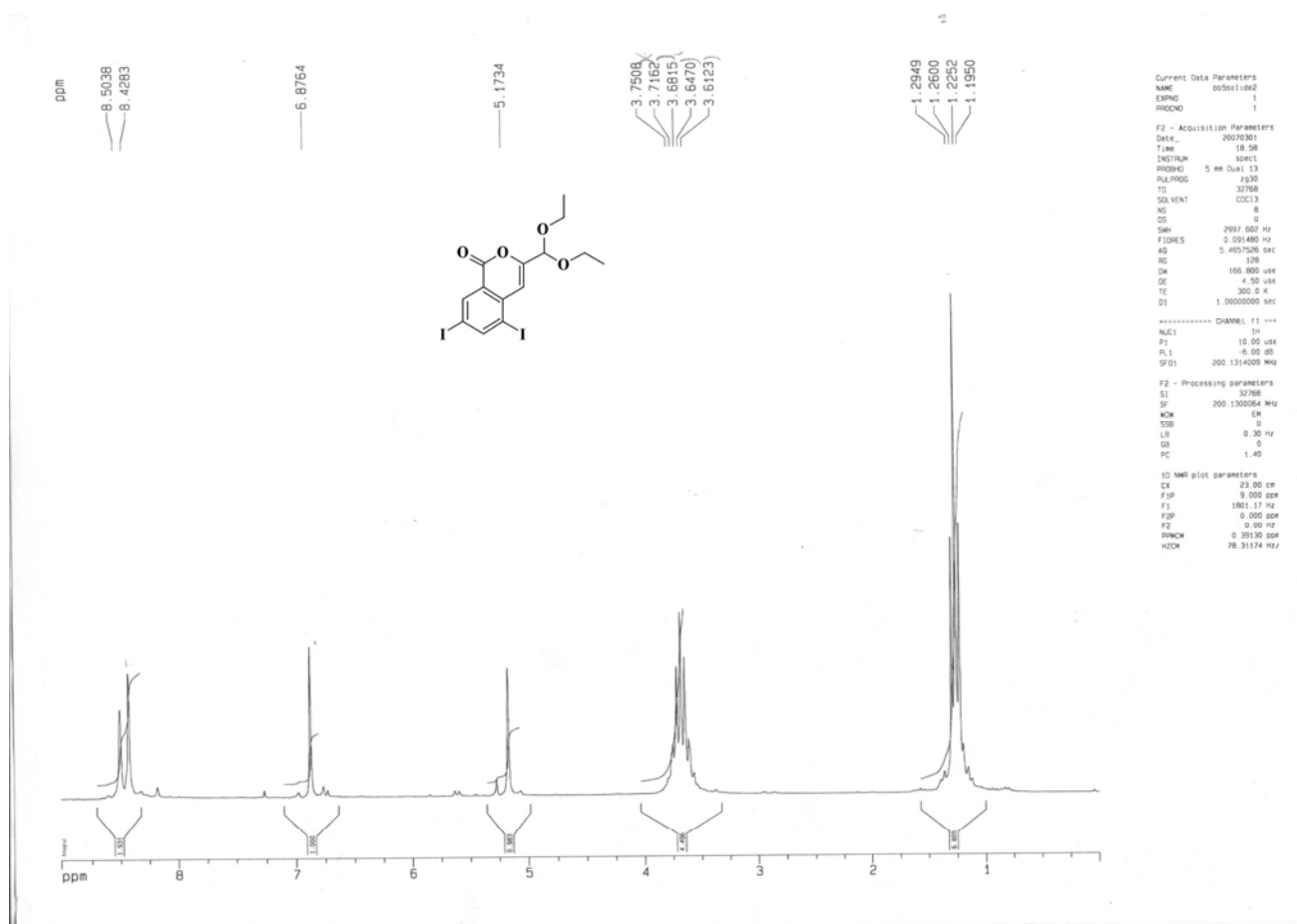
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20090317
 Time 20.17
 INSTRUM spect
 PROBRG 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 12562.814 Hz
 FIDRES 0.383387 Hz
 AQ 1.3643164 sec
 RG 3298.8
 DW 39.800 usec
 DE 8.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 3.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D12 0.00000000 sec

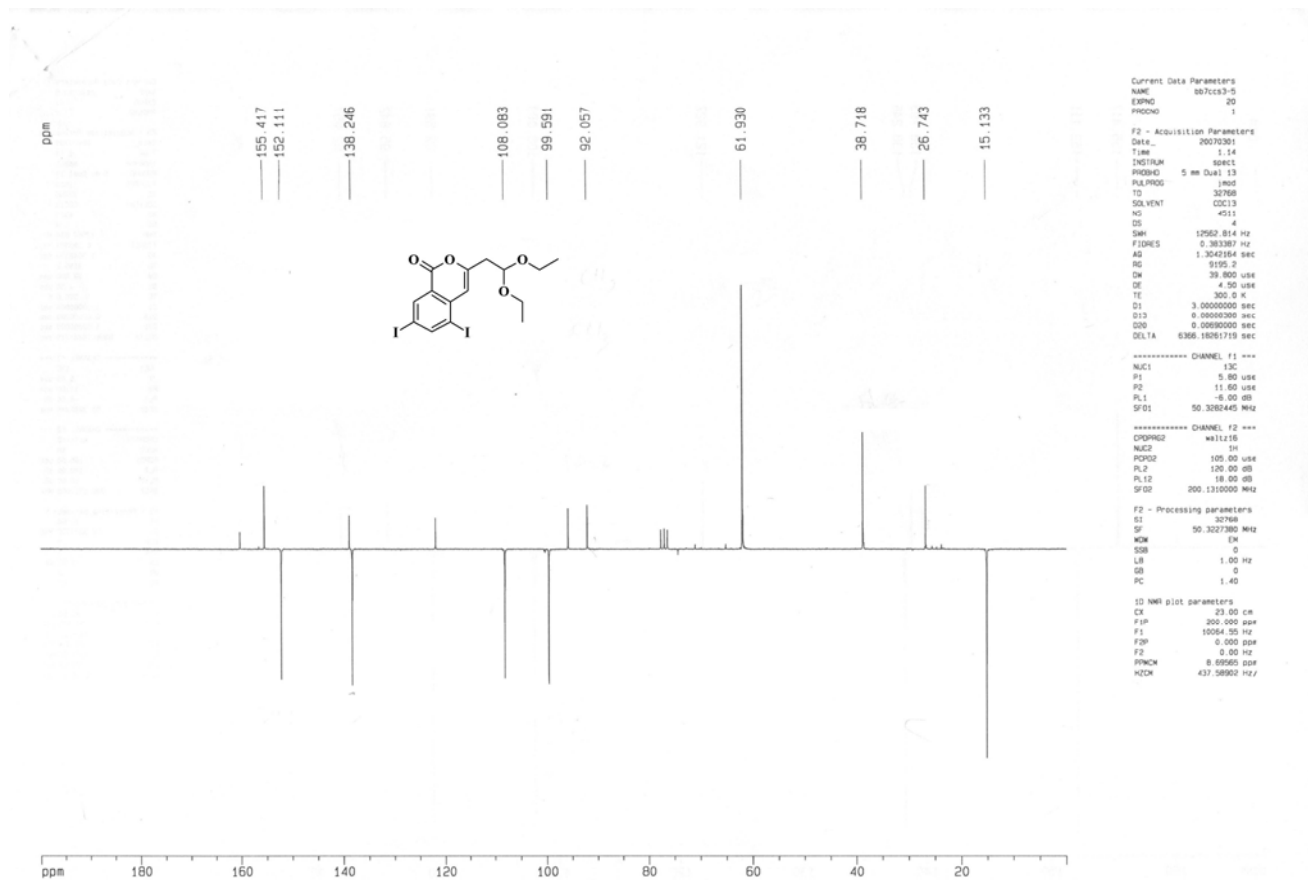
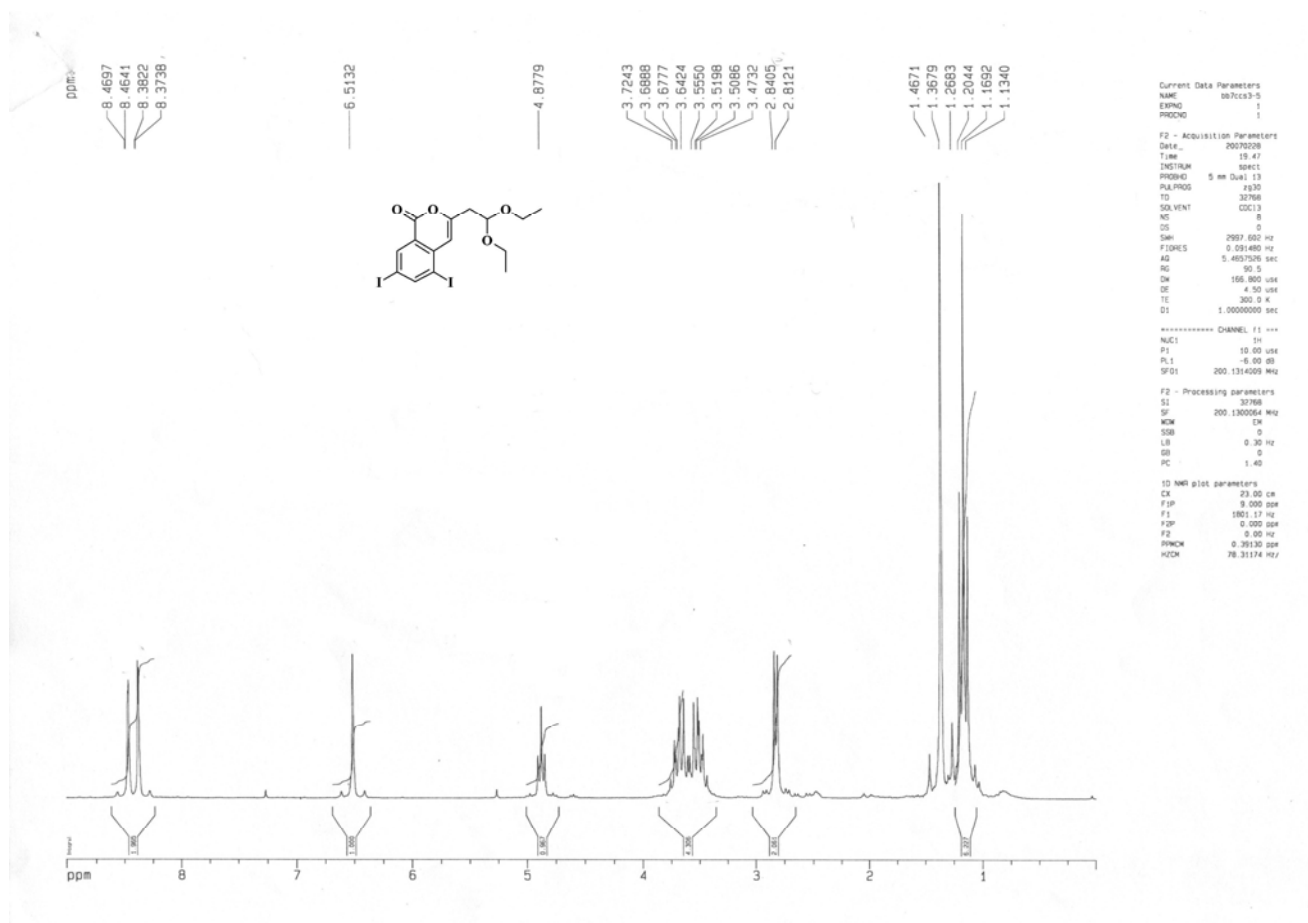
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 5.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 50.3262440 MHz

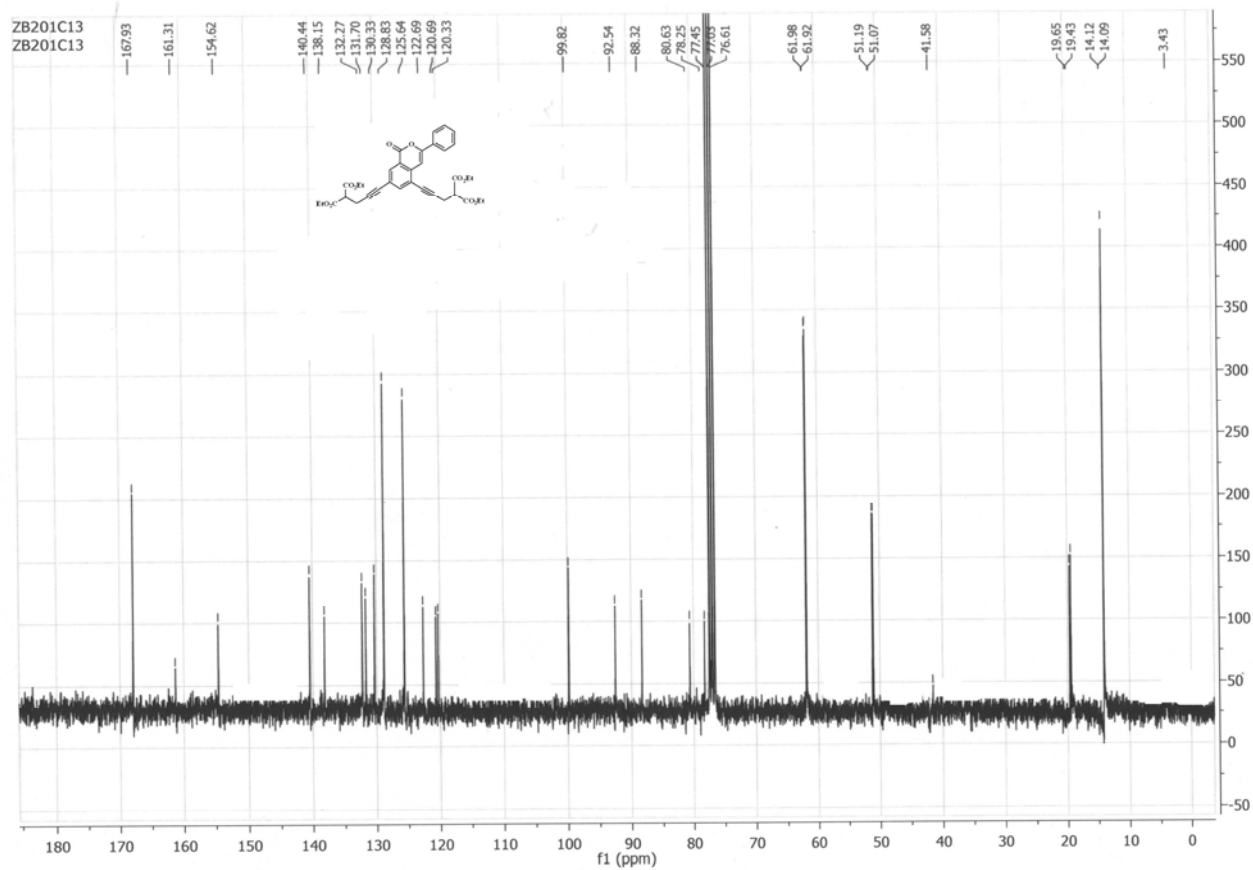
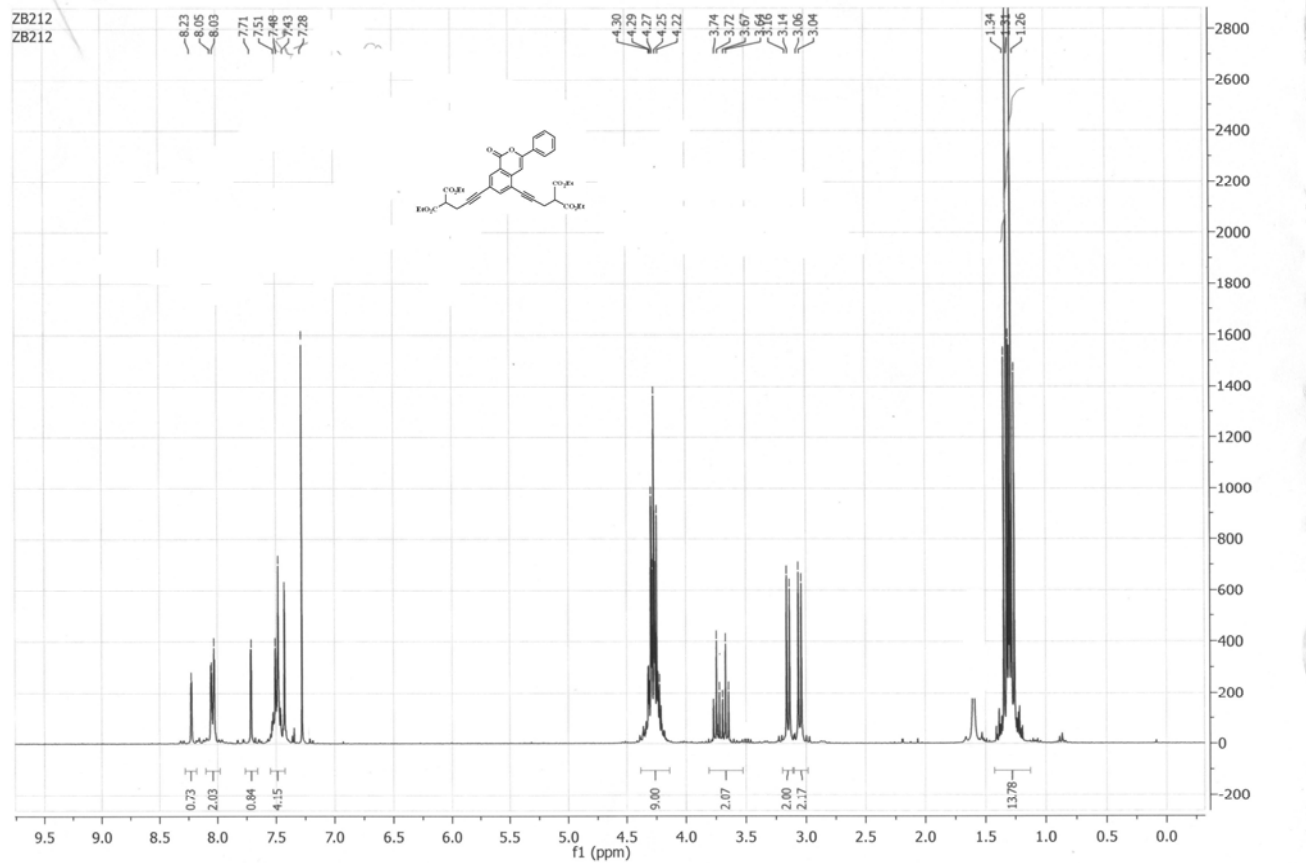
===== CHANNEL f2 =====
 EXPNO2 1
 NUC2 1H
 PPGP2 100.00 usec
 PL2 -6.00 dB
 PL12 18.00 dB
 PL13 18.00 dB
 SF02 200.1308000 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3262513 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 3.00 Hz
 GB 0
 PC 1.60

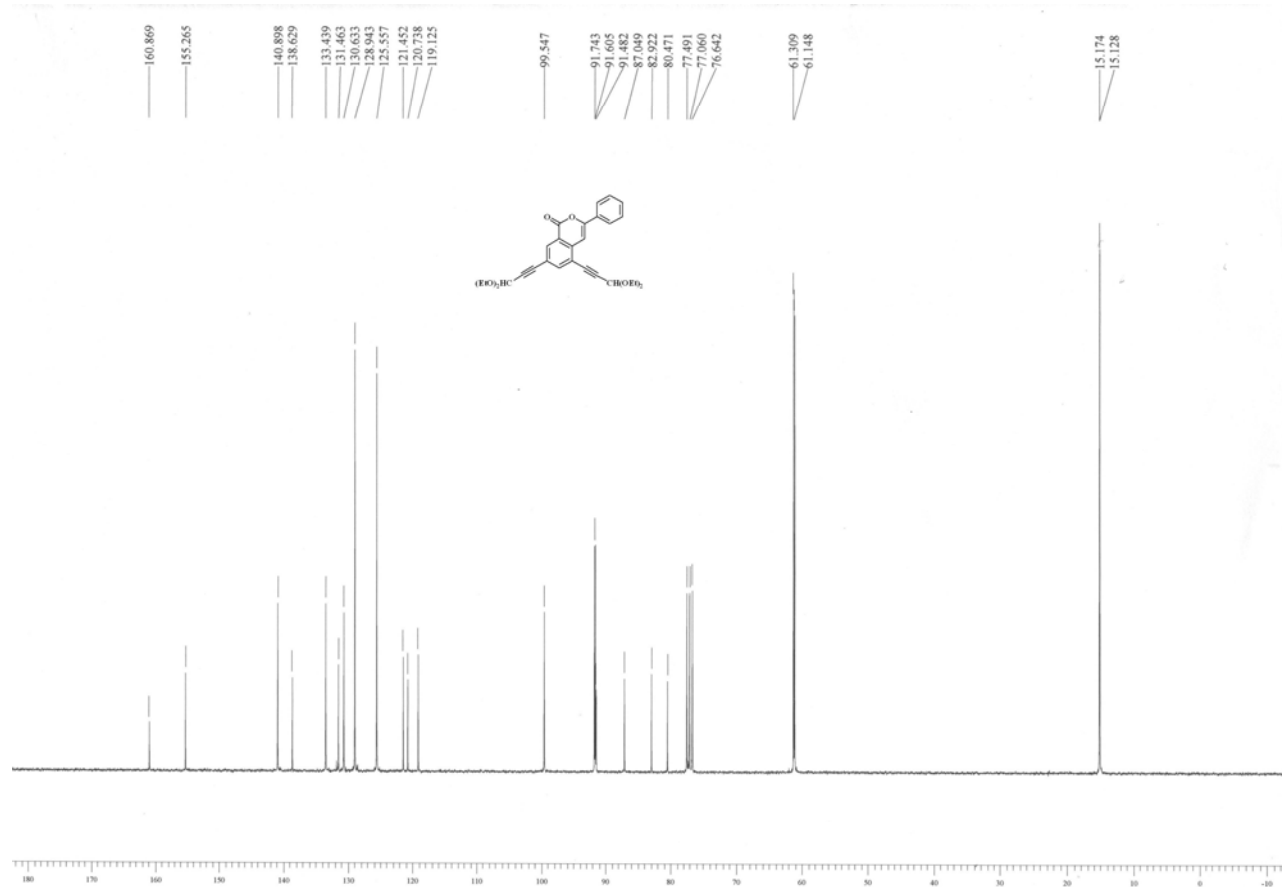
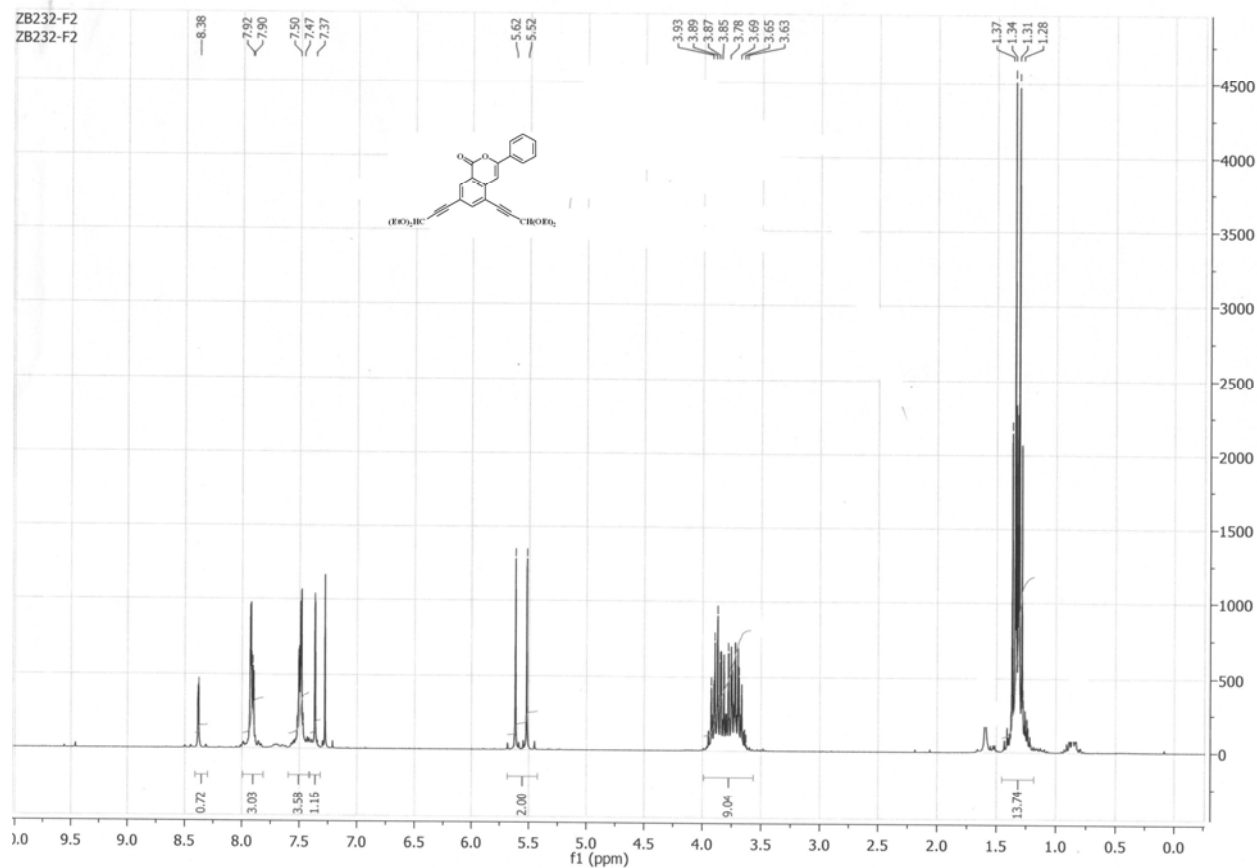
1D NMR plot parameters
 CX 23.00 cm
 FSP 171.148 dpp
 F1 8812.85 Hz
 F2P -5.477 dpp
 F2 -275.61 Hz
 PPM0H 7.67330 dpp/cm
 HZCM 386.44611 Hz/cm



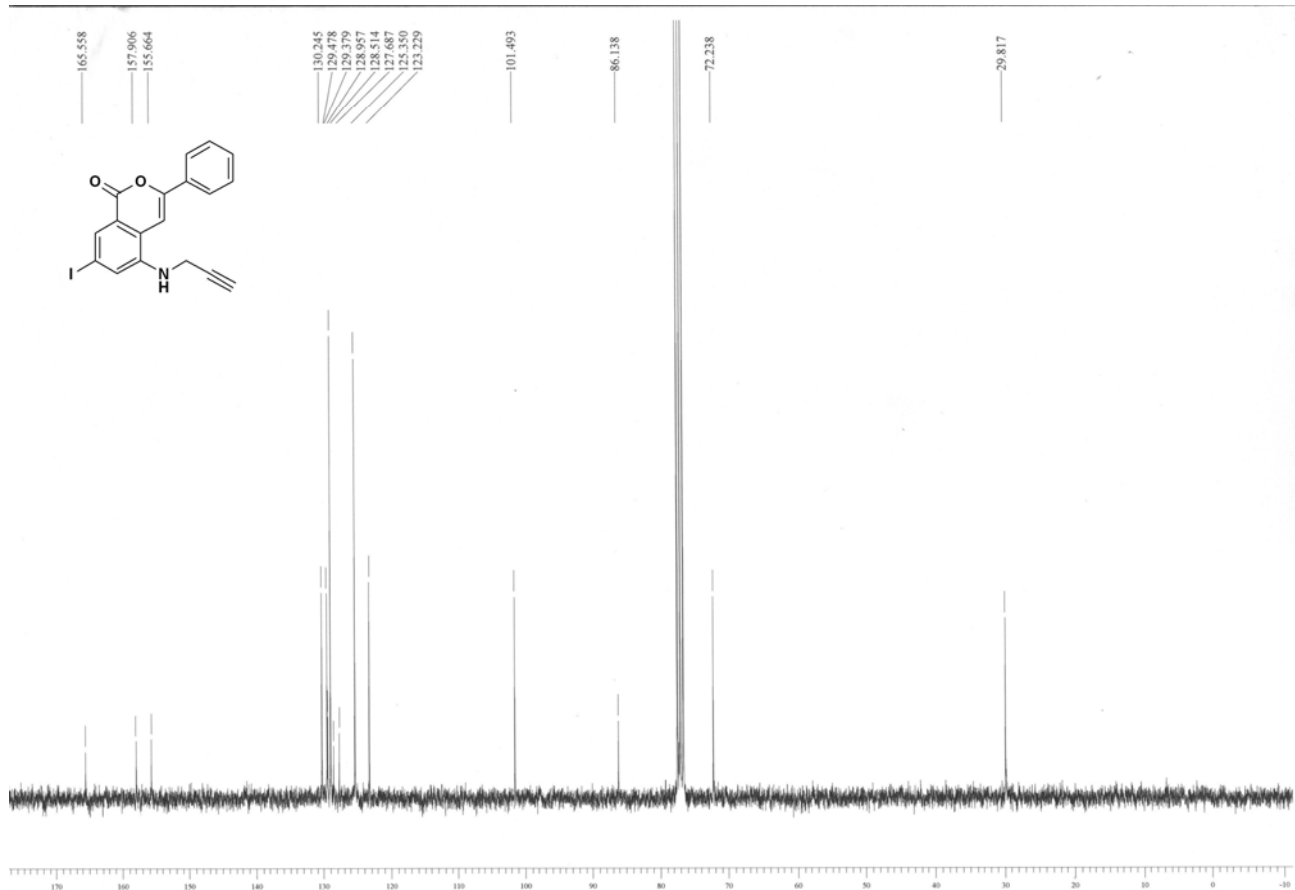
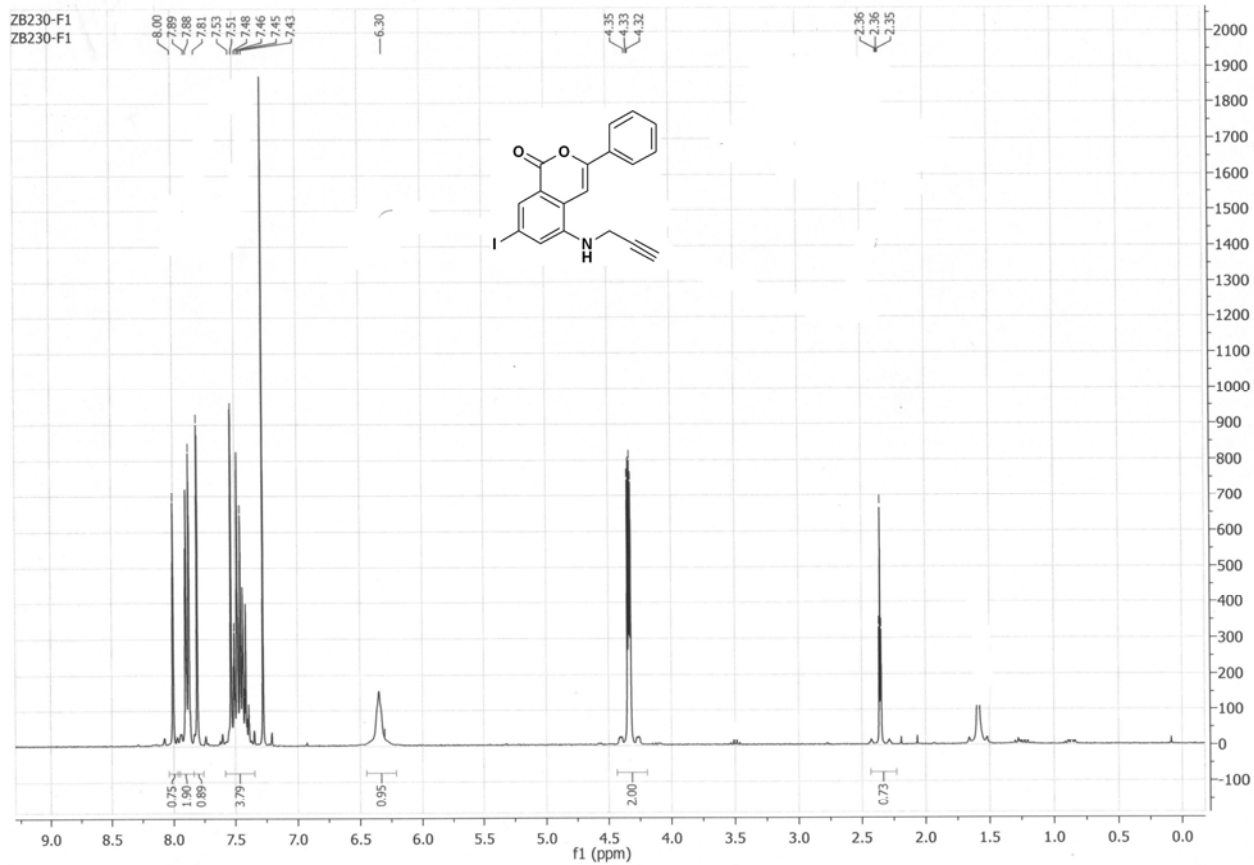


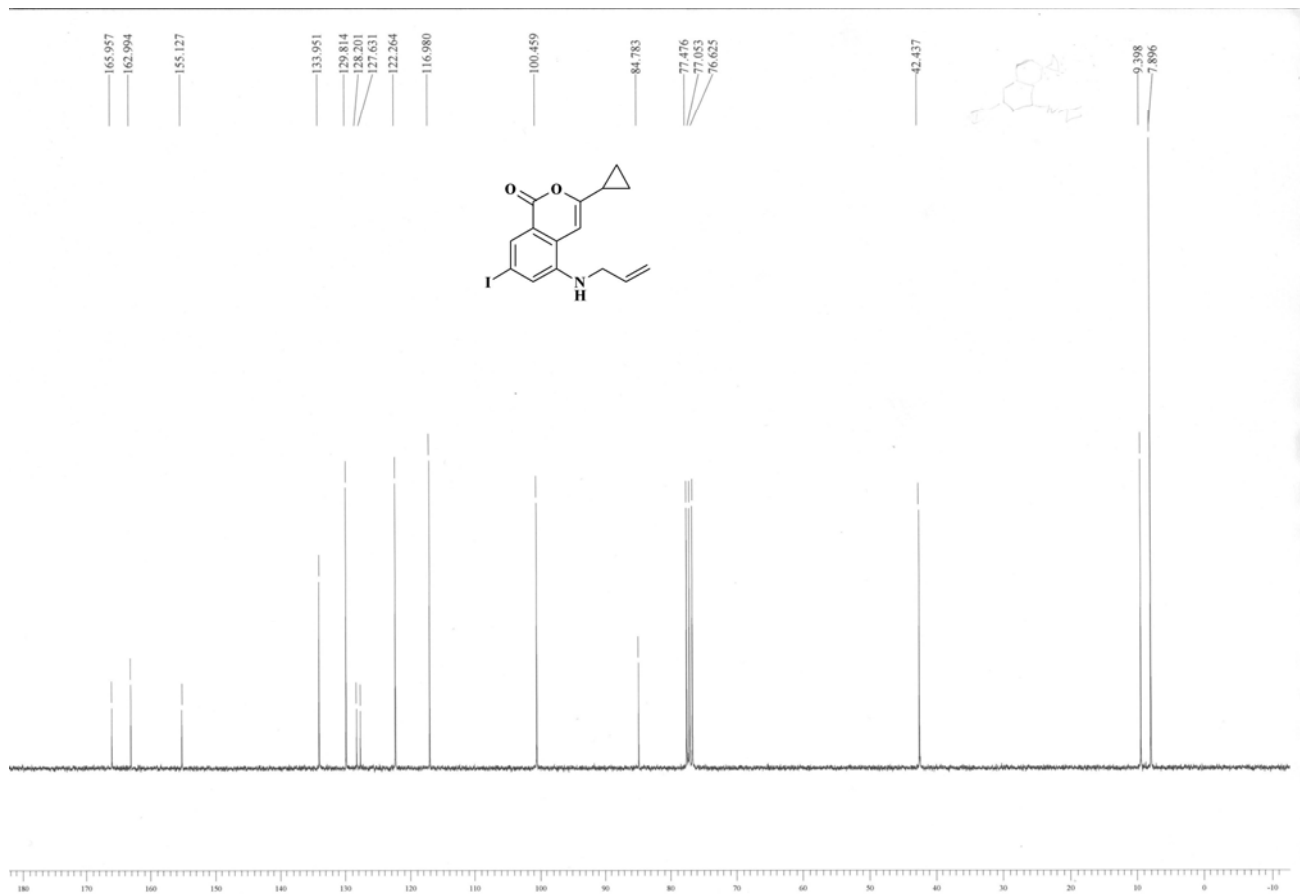
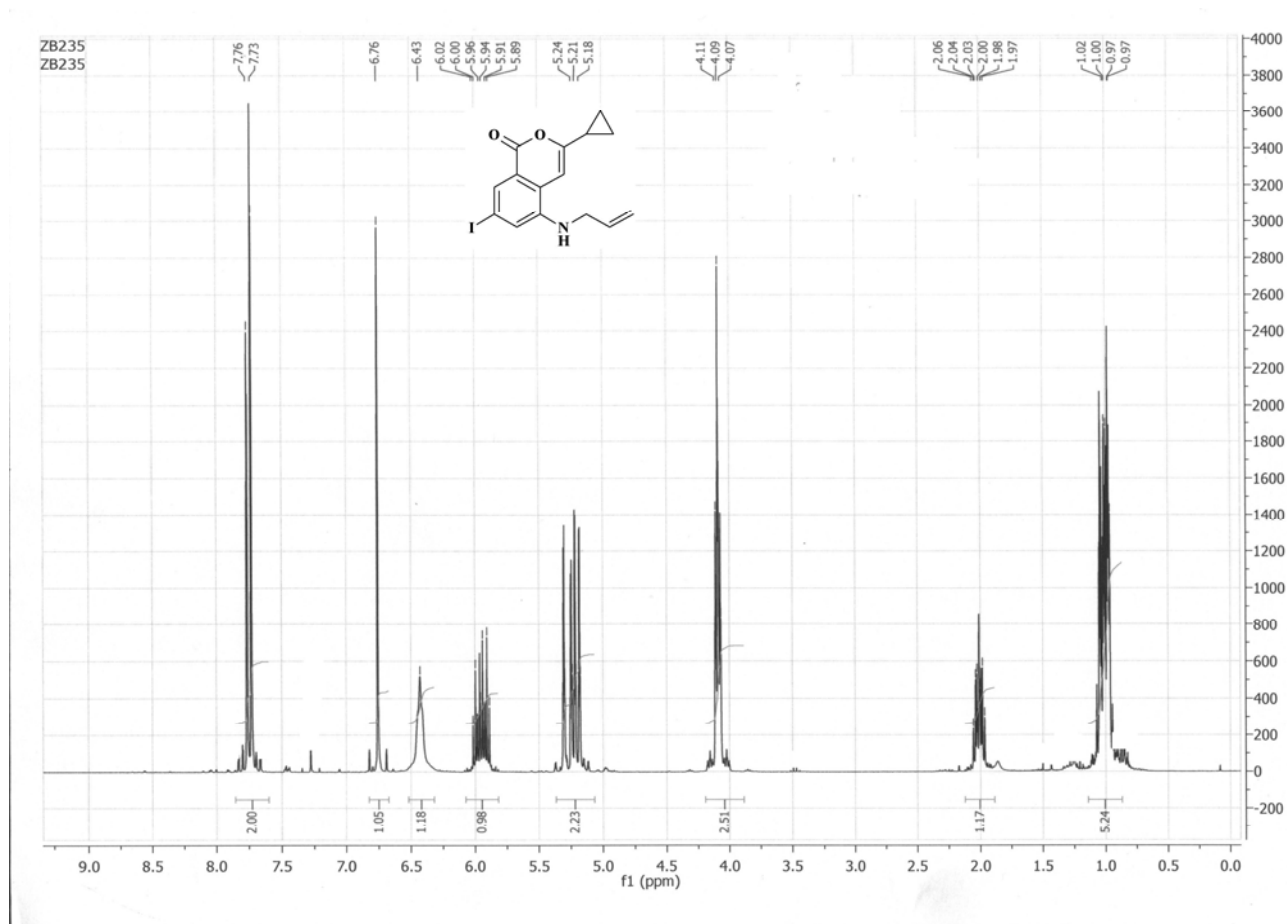


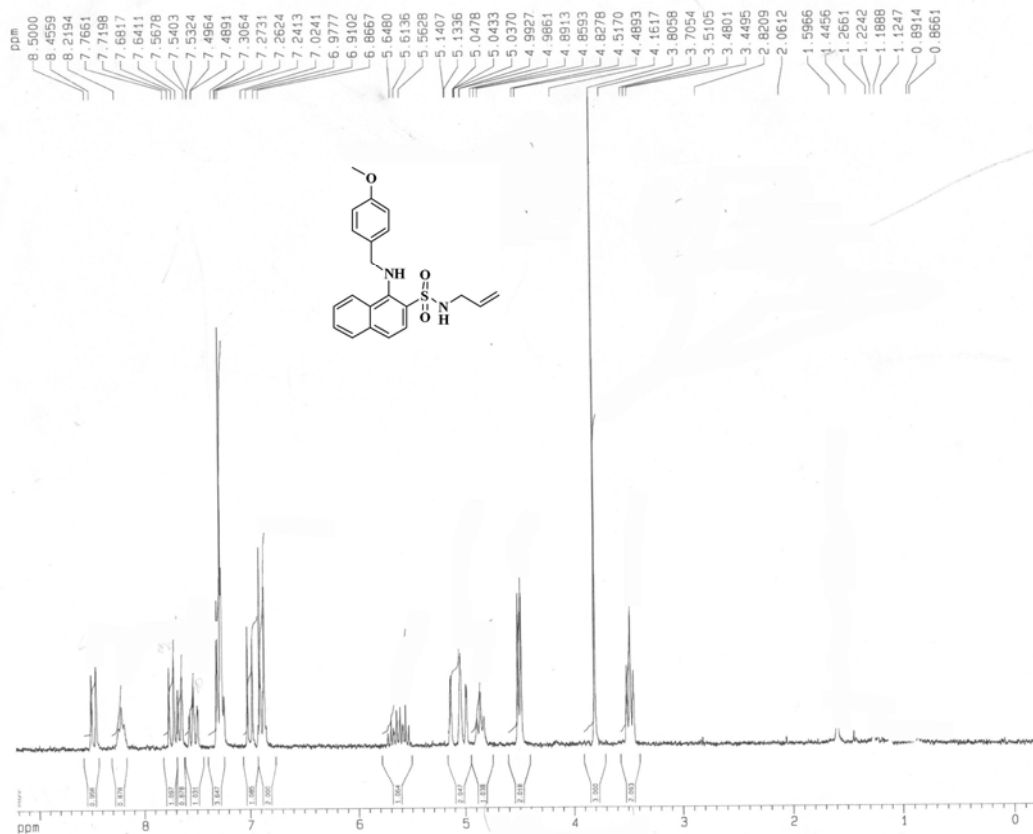
ZB232-F2
ZB232-F2



ZB230-F1
ZB230-F1







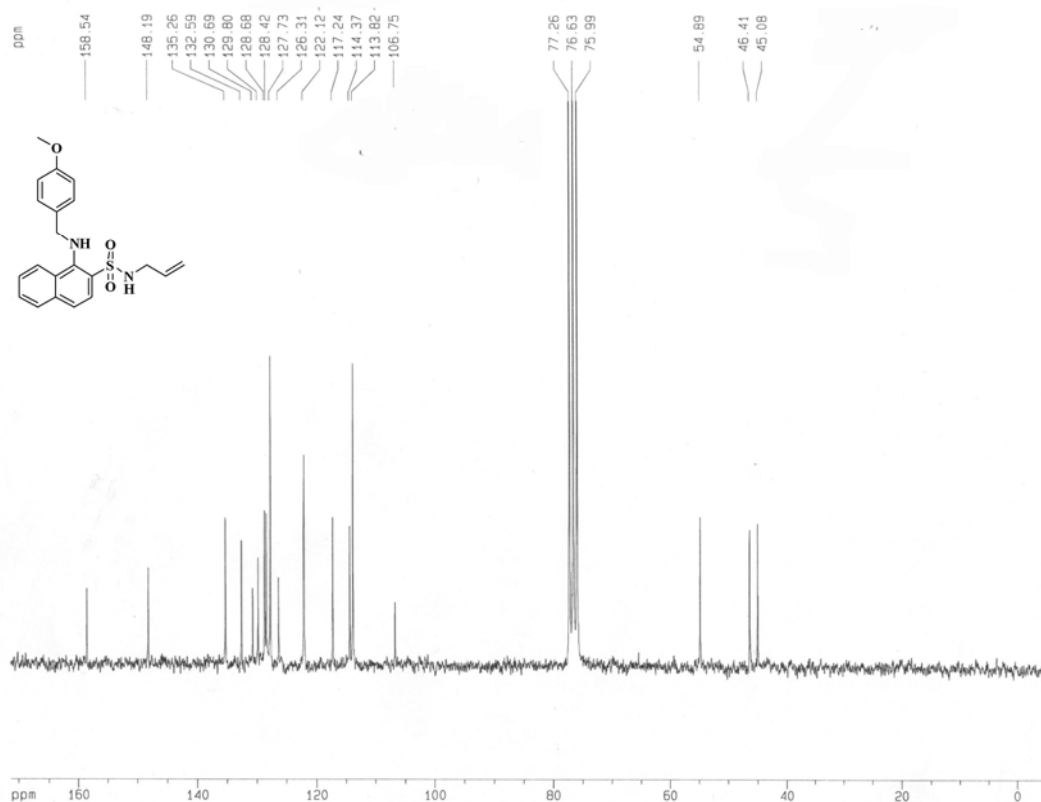
Current Data Parameters
 NAME 20-127-cis-1
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20090317
 Time 18.35
 INSTRUM spect
 PROBR4 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 2997.602 Hz
 FIDRES 0.291480 Hz
 AQ 5.4607098 sec
 RG 23170.5
 DW 156.800 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 200.1314000 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 200.1300050 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 23.00 cm
 FSP 9.221 dpp
 F1 1845.36 Hz
 F2P -0.236 dpp
 F2 -47.18 Hz
 PRNCH 0.41115 dpp
 HZCN 82.26372 Hz



Current Data Parameters
 NAME 20-127-c13
 EXPNO 1
 PROCNO 1

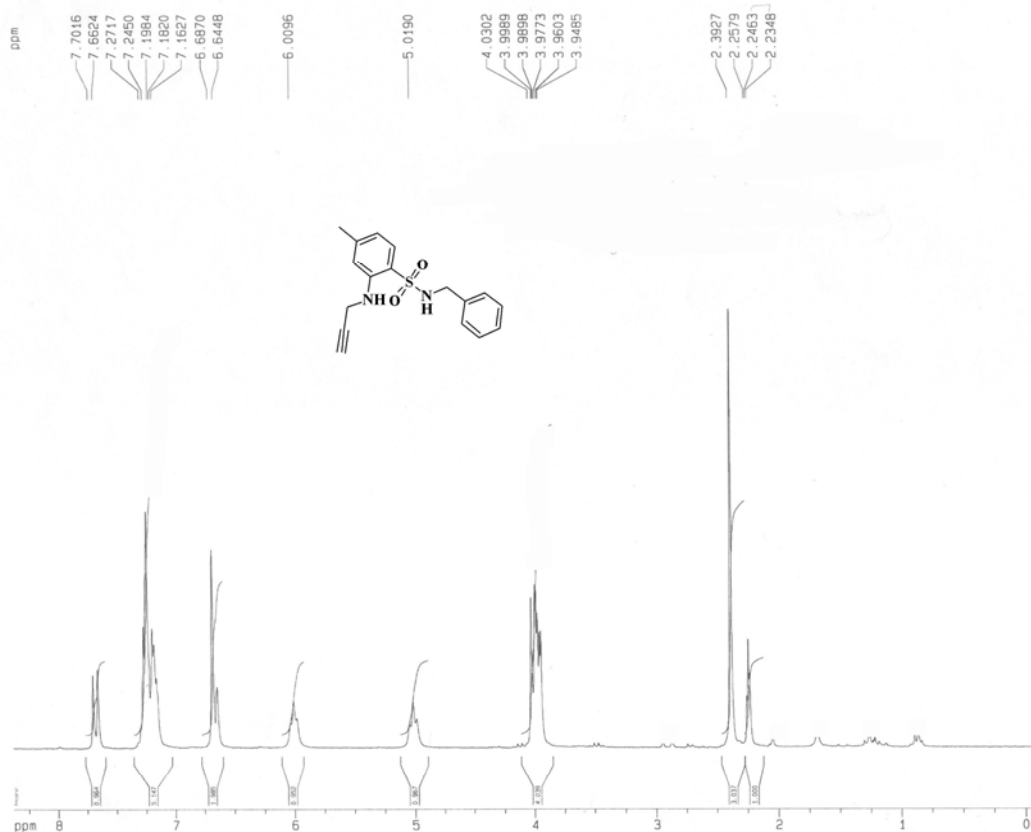
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20090317
 Time 20.17
 INSTRUM spect
 PROBR4 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1808
 DS 0
 SWH 12562.814 Hz
 FIDRES 0.381387 Hz
 AQ 1.3647164 sec
 RG 3298.8
 DW 39.800 usec
 DE 8.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 3.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec
 D12 0.00001000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 9.80 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 50.326440 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPMPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PPRG2 105.00 usec
 PL2 -6.00 dB
 PL12 18.00 dB
 PL13 18.00 dB
 SF02 200.1300050 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3267513 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 3.00 Hz
 GB 0
 PC 1.60

1D NMR plot parameters
 CX 23.00 cm
 FSP 171.148 dpp
 F1 8612.85 Hz
 F2P -5.477 dpp
 F2 -275.61 Hz
 PRNCH 7.67530 dpp/cm
 HZCN 386.44611 Hz/cm



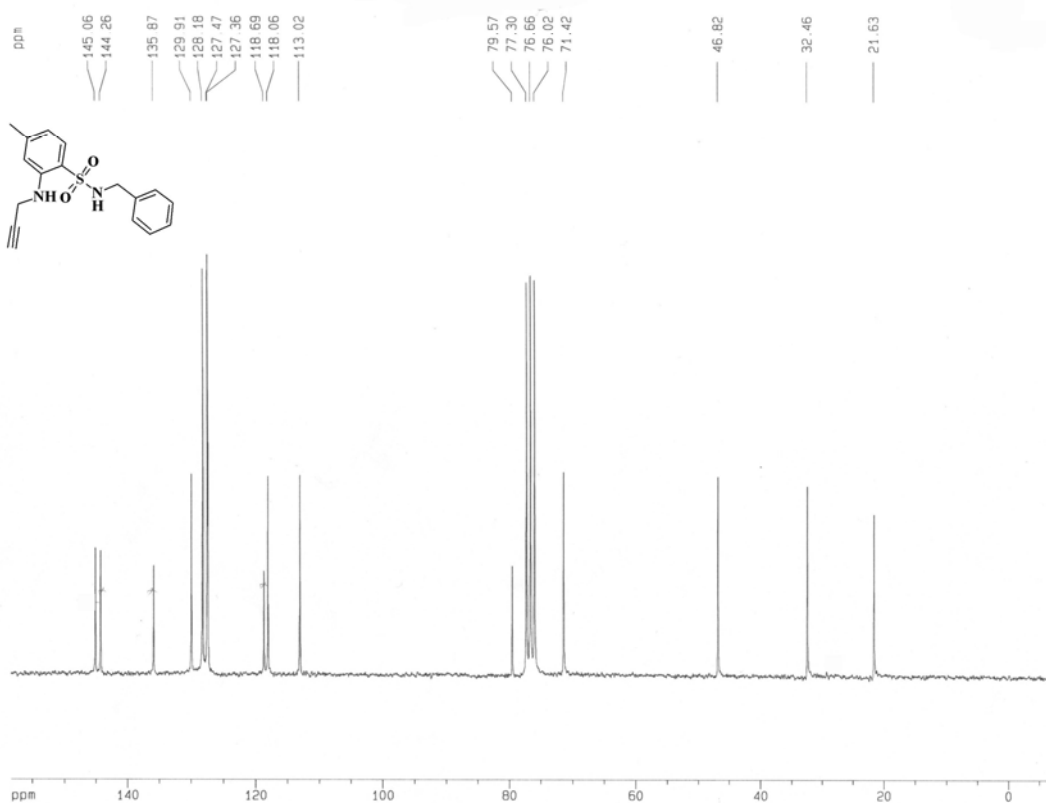
Current Data Parameters
NAME: 25-125-cs-2
EXPNO: 1
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20090312
Time: 17.30
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm QNP 13
PULPROG: zgpg30
TO: 32768
SOLVENT: CDCl3
NS: 8
DS: 0
SWH: 2997.602 Hz
FIDRES: 0.091480 Hz
AQ: 5.485726 sec
RG: 7298.2
Dw: 166.800 usec
DE: 4.50 usec
TE: 300.2 K
D1: 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 13C
P1: 19.00 usec
PL1: -6.00 dB
SFO1: 200.1314099 MHz

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 200.1300000 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 1.00 Hz
GB: 0
PC: 1.40

1D NMR plot parameters
CX: 23.00 cm
FSP: 8.382 deg
F1: 1877.57 Hz
F2: -5.037 deg
F3: -19.35 Hz
PWHW: 0.36960 deg
H2O: 73.77843 Hz



Current Data Parameters
NAME: 25-125-c13
EXPNO: 1
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20090322
Time: 21.10
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm QNP 13
PULPROG: zgpg30
TO: 32768
SOLVENT: CDCl3
NS: 4586
DS: 0
SWH: 12562.814 Hz
FIDRES: 0.381387 Hz
AQ: 1.3047184 sec
RG: 2098.8
Dw: 39.800 usec
DE: 8.00 usec
TE: 300.2 K
D1: 0.03000000 sec
D12: 0.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 13C
P1: 9.80 usec
PL1: -6.00 dB
SFO1: 50.3262440 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2: waltz16
NUC2: 1H
PCPD2: 100.00 usec
PL2: -6.00 dB
PL12: 18.00 dB
PL13: 18.00 dB
SFO2: 200.1300000 MHz

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 50.3227513 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 3.00 Hz
GB: 0
PC: 1.60

1D NMR plot parameters
CX: 23.00 cm
FSP: 150.108 deg
F1: 7960.93 Hz
F2: -7.130 deg
F3: -308.81 Hz
PWHW: 7.18815 ppm/cm
H2O: 361.72983 Hz/cm

--